

## 2.17. Chłoniak Hodgkina

Tomasz Wróbel

### 2.17.1. Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*; dawniej ziarnica złośliwa) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Obraz histologiczny HL charakteryzuje się obecnością niewielkiej liczby nowotworowych olbrzymich wielojądrzastych komórek Reed-Sternberga (R-S) oraz jednojądrzastych komórek Hodgkina, które stanowią jedynie 1–2% populacji komórek węzła chłonnego, ale indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących nacieki ziarniczy.

### 2.17.2. Epidemiologia

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1.

Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie. U rodzeństwa chorych na HL tej samej płci stwierdza się 10-krotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby. W przypadku bliźniąt jednojajowych chorych na HL ryzyko zachorowania u rodzeństwa jest 99-krotnie wyższe niż u bliźniąt dwujajowych. Ponadto na wyższe ryzyko zachorowania wpływają: wyższy status socjoekonomiczny, mniejsza liczba rodzeństwa oraz skłonność do atopii, co prawdopodobnie ma związek z mniejszą ekspozycją na czynniki zakaźne w dzieciństwie. Dane epidemiologiczne i serologiczne wskazują, że zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) wiążą się z rozwojem HL. Genom EBV jest wykrywany w 20–80% materiału histologicznego z węzłów chłonnych. Związek zakażenia

ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) z częstością zachorowań na HL nie jest jednoznaczny. Natomiast u pacjentów z HIV choroba występuje zazwyczaj w stadiach zaawansowanych, nierzadko z lokalizacją pozawęzłową. U palaczy tytoniu częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa.

## 2.17.3. Diagnostyka

### 2.17.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Chłoniak Hodgkina nacieka głównie węzły chłonne. Podstawowym objawem jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych. Ponad 80% pacjentów zgłasza się do lekarza z powodu limfadenopatii obwodowej zlokalizowanej powyżej przepony, często z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przedniego śródpiersia. Najczęściej w przebiegu HL dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. Śledziona jest nacieczona w około 30% przypadków. Powiększenie węzłów chłonnych o lokalizacji wyłącznie podprzeponowej dotyczy jedynie 10–20% chorych. Rozsiana limfadenopatia występuje rzadko, podobnie jak zajęcie pierścienia Waldeyera, tylnego śródpiersia czy węzłów krezkowych.

Powiększenie węzłów chłonnych może przebiegać bez żadnych innych dolegliwości. Objawy systemowe, takie jak gorączka powyżej 38°C, nocne poty oraz utrata masy ciała (> 10% w ciągu 6 miesięcy), dotyczą około 30% pacjentów. W przebiegu choroby może wystąpić uporczywy świąd skóry. U niektórych chorych pojawia się ból zajętych węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu. Objawy systemowe częściej występują u starszych osób i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Uważa się, że obecność jednocześnie gorączki i utraty masy ciała jest rokowniczo bardziej niekorzystna niż sama nadpotliwość. Duża masa węzłowa w śródpiersiu może powodować uporczywy kaszel, duszność oraz objawy zespołu żyły czczej górnej.

Lokalizacja pozawęzłowa HL rzadko występuje. Choroba może się szerzyć przez ciążość lub rozsiewać drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfaticznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny i kości.

### 2.17.3.2. Badania obrazowe i laboratoryjne

#### 2.17.3.2.1. Badania hematologiczne

Odczyn Biernackiego (OB) ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach. Ponadto zmiana OB często koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. Morfologia, rozmaz, płytki krwi: w obrazie krwi często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość. Badania biochemiczne obejmują: parametry funkcji nerek (kreatynina, kwas moczowy, mocznik), dehydrogenazę mleczanową (LDH, *lactate dehydrogenase*), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), wapń zjonizowany, albuminy w surowicy. Na parametry funkcji wątroby składają się: aminotransferaza asparaginianowa (ASpaT, *aspartate aminotransferase*), aminotransferaza alaninowa (AIAT, *alanine aminotransferase*), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna (ALP, *alkaline phosphatase*), bilirubina. Nieprawidłowości przy rozpoznaniu stanowią podstawę do wykonania badań obrazowych w celu wykluczenia nacieku wątroby. Fosfataza alkaliczna jest

niespecyficznym markerem. Wzrost jej aktywności może wystąpić w przebiegu zmian w wątrobie, także w przebiegu nacieczenia kośćca. Wzrost aktywności ALP bez cech zmian w wątrobie powinien skłaniać do wykonania badań obrazowych kości (badanie radiologiczne [RTG], scyntygrafia).

### 2.17.3.2.2. Mielogram i trepanobiopsja

Zajęcie szpiku kostnego w przebiegu HL jest rzadkie. Jednak potwierdzenie infiltracji wpływa na określenie stadium zaawansowania (stadium IV), a co za tym idzie — rodzaju planowanego leczenia. Badanie szpiku nie jest obecnie wymagane, o ile wyjściowo wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*), które wykluczyło zajęcie szpiku. U chorych ocenianych wyłącznie za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) biopsja szpiku jest nadal zalecana.

Należy również wykonać badanie ogólne moczu i badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*) oraz HIV, a także elektrokardiografię (EKG) i echokardiografię (frakcja wyrzutowa w spoczynku).

### 2.17.3.2.3. Badania obrazowe

Badanie RTG klatki piersiowej nie jest obecnie wymagane do oceny zaawansowania choroby ze względu na mniejszą czułość niż CT. Z kolei PET-CT jest rekomendowaną metodą obrazowania w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia. Wykonanie badania PET-CT przed wdrożeniem leczenia pozwala także na użycie tej metody, dzięki porównaniu zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL, do wczesnej oceny terapii oraz do kontroli po zakończeniu procesu terapeutycznego. Ocena aktywności powinna uwzględniać 5-punktową skalę z Deauville. W ocenie zaawansowania za pomocą CT należy wykonać badanie szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy małej. Metoda ta jest pomocna w planowaniu radioterapii.

Badania wykonywane w specjalnych okolicznościach są następujące:

- rezonans magnetyczny — przydatny w ocenie lokalizacji pozawęzłowych, na przykład w tkankach miękkich lub w obrębie układu nerwowego. Ponadto jest wykorzystywany w celu oceny zaawansowania choroby u pacjentek w ciąży;
- scyntygrafia;
- badanie ultrasonograficzne (USG).

### 2.17.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się unikatowym obrazem histopatologicznym, który składa się z charakterystycznych dla tej choroby komórek R-S i Hodgkina. Są one obecne w nacieku w bardzo niewielkim odsetku (1–2%). Dominującą komponentę nacieku stanowią natomiast nienowotworowe komórki zapalne (limfocyty, monocyty, plazmocyty i granulocyty). Komórki R-S są to duże jedno- lub wielojądrzaste komórki z kwasochłonnymi jąderkami. Wykazują zwykle ekspresję antygenów CD15 i CD30. W przeciwieństwie do postaci klasycznej HL podtyp guzkowy z przewagą limfocytów charakteryzuje się

ekspresją CD20 i CD45 oraz brakiem ekspresji CD15 i CD30. Typy histologiczne HL są następujące:

- postać klasyczna HL (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) — stanowi 95% przypadków. W obrębie tej postaci wyróżnia się cztery podtypy histologiczne:
  - ze stwardnieniem guzkowym (NS, *nodular sclerosis*) — najczęściej spotykany podtyp histologiczny; stanowi około 70% przypadków. Zwykle rozpoznawany u młodych pacjentów (szczególnie u kobiet) we wczesnym stadium choroby z lokalizacją nadprzeponową,
  - mieszanokomórkowy (MC, *mixed cellularity*) — drugi pod względem częstości występowania podtyp histologiczny (20% przypadków). Częściej niż NS stwierdzany w lokalizacji podprzeponowej oraz u mężczyzn w stadiach zaawansowanych z objawami B,
  - bogatolimfocytny (LR, *lymphocyte-rich*) — około 5% przypadków,
  - ubogolimfocytny (LD, *lymphocyte-depleted*) — około 1% przypadków. Najczęściej rozpoznawany u starszych osób oraz w przebiegu zakażenia HIV. Rozpoznanie następuje zwykle w zaawansowanym stadium, częściej niż w innych podtypach występuje lokalizacja pozawęzłowa, a przebieg kliniczny jest bardziej agresywny;
- postać guzkowa z przewagą limfocytów HL (NLPHL, *nodular lymphocyte-predominant*). Ta postać choroby jest zazwyczaj rozpoznawana we wczesnych stadiach. Ma tendencję do późnych nawrotów. Ze względu na ekspresję antygenu CD20 możliwe jest jej leczenie rytuksymabem.

#### 2.17.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej naciezionej tkanki. Podstawą oceny histopatologicznej powinna być klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

##### 2.17.3.4.1. Różnicowanie

Obraz histologiczny klasycznych postaci choroby jest charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina, takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B EBV+ wieku podeszłego, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+. W różnicowaniu powinno się także brać pod uwagę nienowotworowe choroby mogące przebiegać z ziarniakowym nacieczeniem węzłów chłonnych, na przykład gruźlicę, sarkoidozę.

#### 2.17.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Klinicznej oceny zaawansowania dokonuje się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano):

- stadium I — zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego (E);
- stadium II — zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;

- stadium III — zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony;
- stadium IV — rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego;
- A — bez objawów systemowych;
- B — z obecnością objawów systemowych (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty);
- E — pojedyncze, zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego).

### 2.17.3.6. Czynniki prognostyczne

Stadia kliniczne HL określa się według klasyfikacji GHSG (*German Hodgkin Study Group*) lub EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (tab. 2.17.1). Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I–II HL zaprezentowano w tabeli 2.17.2.

**Tabela 2.17.1. Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina według GHSG (*German Hodgkin Study Group*) i EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (źródło [1])**

Okres choroby	Kryteria	
	GHSG	EORTC/GELA
Stadium wczesne	CS I–II Brak czynników ryzyka	CS I–II (lokalizacja nadprzeponowa) Brak czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I, CSIIA $\geq 1$ czynnik ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c)*/d)*	CS I–II (lokalizacja nadprzeponowa) $\geq 1$ czynnik ryzyka
Stadium zaawansowane	CS IIB z czynnikami ryzyka a)*/b)* CS III–IV	CS III–IV

\*Patrz tab. 2.17.2; B — występowanie objawów ogólnych; CS (*clinical stage*) — stadium kliniczne

**Tabela 2.17.2. Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I–II chłoniaka Hodgkina według GHSG (*German Hodgkin Study Group*) i EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (źródło [1])**

GHSG	EORTC/GELA
a) Guz śródpiersia MTR > 1/3*	Guz śródpiersia MTR > 1/3
b) Lokalizacja pozawęzłowa	Wiek $\geq 50$ . r.
c) OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B	OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B
d) Liczba zajętych grup węzłowych $\geq 3$	Liczba zajętych grup węzłowych $\geq 4$

\*MTR (*mediastinal thoracic ratio*) > 1/3 — guz śródpiersia większy niż 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej;  
B — objawy ogólne; OB — odczyn Biernackiego

**Tabela 2.17.3. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic System*) dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina (źródło [1])**

Stężenie albumin w surowicy < 40 g/l
Stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl
Płeć męska
Wiek > 45 lat
Stadium zaawansowania IV według klasyfikacji Ann Arbor
Liczba leukocytów > 15 g/l
Liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

**Tabela 2.17.4. Grupy ryzyka w zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPS, *International Prognostic System*)**

Grupa ryzyka	Liczba czynników ryzyka
Niskie ryzyko	0–2
Wysokie ryzyko	3–7

W zaawansowanych stadiach HL stosuje się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic System*) (tab. 2.17.3, 2.17.4). Poprawa wyników leczenia osiągnięta w ostatnich kilkunastu latach sprawiła, że różnice między poszczególnymi grupami ryzyka IPS się zatarły. Praktyczne zastosowanie IPS wydaje się obecnie ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET: w zaawansowanym HL dodatni wynik badania PET wykonany po 2 cyklach ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) (PET2+) jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Rokownicze znaczenie badania PET po 2 cyklach chemioterapii u pacjentów we wczesnych stadiach choroby nie jest jednoznacznie potwierdzone.

## 2.17.4. Leczenie

### 2.17.4.1. Leczenie pierwszej linii

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych (tab. 2.17.5). Wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. Obecnie jest coraz więcej danych wskazujących na rolę wczesnej oceny PET-CT po 2. cyklu chemioterapii w indywidualizacji terapii. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia. Kobietom w okresie rozrodczym należy zaproponować konsultację specjalistyczną dotyczącą zachowania płodności. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje dwa schematy: ABVD (tab. 2.17.6) i BEACOPPesc (tab. 2.17.7).

**Tabela 2.17.5. Leczenie pierwszej linii chłoniaka Hodgkina (źródło [1])**

Grupa terapeutyczna	Kryteria wg GHSG	Sposób postępowania
Okres wczesny wg GHSG	CS I-II bez czynników ryzyka	2 × ABVD + IS-RT 20 Gy/T na okolice pierwotnie zajęte Terapia zależna od PET2: — jeśli PET2(-), to dodatkowo 1 × ABVD + IS-RT 20 Gy — jeśli PET2(+), to 2 × BEACOPPesc + IS-RT 30 Gy
Okres pośredni wg GHSG	CS I CS IIA z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c/d	4 × ABVD + IS-RT 30 Gy/T lub 2 × BEACOPPesc + 2 × ABVD + IS-RT 30 Gy/T na okolice pierwotnie zajęte (chorzy $\leq 60$ . rż.) Terapia zależna od PET2: — jeśli PET2(-), to dodatkowo 2 × ABVD + IS-RT 30 Gy — jeśli PET2(+), to 2 × BEACOPPesc + IS-RT 30 Gy
Okres zaawansowany wg GHSG	CS IIB z czynnikami ryzyka a/b CS III-IV	6–8 × ABVD lub 6 × BEACOPPesc (chorzy $\leq 60$ . rż.) + IS-RT na zmiany resztkowe $\geq 2,5$ cm PET(+) Terapia zależna od PET2: — 2 × ABVD; jeśli PET2(-), to dodatkowo 4 × AVD, jeśli PET2(+), to dodatkowo 4 × BEACOPPesc lub 4 × ABVD — 2 × BEACOPPesc; jeśli PET2 (-), to dodatkowo 2 × BEACOPPesc, jeśli PET2(+), to dodatkowo 4 × BEACOPPesc We wszystkich przypadkach zaleca się IS-RT na zmiany resztkowe PET2(+) $\geq 2,5$ cm

GHSG — *German Hodgkin Study Group*; CS (*clinical stage*) — stadium kliniczne; ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; IS-RT (*involved-site radiation therapy*) — radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; PET2(-) — ujemny wynik badania PET po 2 cyklach ABVD; PET2(+) — dodatni wynik badania PET po 2 cyklach ABVD; BEACOPPesc (*BEACOPP escalated*) — bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych

**Tabela 2.17.6. Schemat ABVD**

Lek	Dawka	Dzień
Adriamycyna	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1.,15.
Bleomycyna	10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1.,15.
Winblastyna	6 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1.,15.
Dakarbazyna	375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1.,15.

Kolejny cykl w 29. dniu; i.v. (*intravenous*) — dożylnie

### 2.17.4.1.1. Chorzy w stadiach wczesnym i pośrednim (CS I-IIB z czynnikami ryzyka c/d wg GHSG)

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. We współczesnych standardach *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) zaleca się ograniczenia radioterapii do miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, *involved-site radiation therapy*) zamiast dotychczasowej radioterapii na pola pierwotnie zajęte (IF-RT, *involved-*

**Tabela 2.17.7. Schemat BEACOPP eskalowany**

Lek	Dawka	Dzień
Bleomycyna	10 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i>	8.
Etopozyd	200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i>	1., 2., 3.
Adriamycyna	35 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i>	1.
Cyklofosamid	1250 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i>	1.
Winkrystyna	1,4 mg/m <sup>2</sup> (maks. 2 mg) <i>i.v.</i>	8.
Prokarbazyna	100 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i>	1.–7.
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i>	1.–14.
G-CSF	<i>s.c.</i>	Od 8. dnia

Kolejny cykl w 22. dniu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnice; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

*-field radiation therapy*). Zdaniem ekspertów ILROG taka strategia, mimo że nie została zweryfikowana w badaniach randomizowanych, pozwala na skuteczną kontrolę choroby z ograniczeniem obszaru poddanego napromienianiu [2].

U chorych z grupy niskiego ryzyka (stadium wczesne choroby wg GHSG i EORTC/GELA) wystarcza zastosowanie 2 cykli ABVD i IS-RT 20 Gy/T (IA). W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie 3. cyklu ABVD i napromienianie miejsc pierwotnie zajętych dawką 20 Gy [3]. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc (BEACOPP *escalated*, bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych) z następującą IS-RT dawką 30 Gy.

Natomiast u osób obarczonych niekorzystnym ryzykiem (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IS-RT 30 Gy/T (IA). Alternatywą w tej grupie pacjentów ( $\leq 60$  lat) są 2 cykle BEACOPPesc + 2 cykle ABVD, a następnie IS-RT dawką 30 Gy (IA). W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 2 cykli ABVD i IS-RT dawką 30 Gy. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc z następującą IS-RT dawką 30 Gy [4, 5].

Terapię zależną od PET-CT we wczesnych stadiach oceniano w dwóch badaniach randomizowanych typu *non-inferiority*. W badaniach RAPID (*Randomised phase III trial to determine the role of FDG-Pet imaging in clinical stages Ia/Ila Hodgkin's disease*) i H10 grupy EORTC oceniano możliwość odstąpienia od radioterapii u chorych PET2(–) [6–8]. Oba badania przyniosły wynik negatywny; nie osiągnięto założonych celów — odsetek nawrotów w grupie niepoddanej napromienianiu w porównaniu z grupą leczoną standardowo był wyższy od założonego. Brakuje zatem przesłanek do odstąpienia od radioterapii u pacjentów we wczesnych stadiach choroby (IA). Mimo to warto podkreślić, że rokowanie u chorych PET2(–) niepoddanych radioterapii jest bardzo dobre, z ryzykiem nawrotu poniżej 10%.



U chorych PET2(+) należy rozważyć intensyfikację leczenia za pomocą 2 cykli BEACOPPesc z następową radioterapią. W badaniu H10 grupy EORTC dowiedziono, że taka intensyfikacja znacząco poprawia odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby. Dotychczas nie wykazano jednak korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [9].

Radioterapia konsolidująca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (*bulky*) zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu (IB). Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u pacjentów z negatywnym wczesnym wynikiem badania PET pozostaje przedmiotem badań klinicznych. W wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) u chorych bez dużej masy węzłowej w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie 4–6 cykli samej chemioterapii ABVD (IB). Decyzja o odstąpieniu od radioterapii powinna być skonsultowana z radioterapeutą oraz przedyskutowana z chorym; należy omówić korzyści i ryzyko związane z radioterapią i dodatkowymi cyklami chemioterapii (IB).

#### 2.17.4.1.2. Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III–IV wg GHSG)

Niektóre grupy badawcze do stadiów zaawansowanych zaliczają także pacjentów w stadium IIB obciążonych takimi czynnikami ryzyka, jak *bulky disease* lub lokalizacja pozawęzłowa. W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6–8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe (IA). Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (IA) [10–12].

W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania ( $\leq 3$  pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli. Liczne analizy retrospektywne wskazują, że u chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD z PET2(+) ryzyko niepowodzenia jest bardzo wysokie (72–87%) [13]. Wczesna eskalacja leczenia za pomocą BEACOPPesc pozwala w tej niekorzystnej rokowniczo grupie na uzyskanie PFS powyżej 60%. W dostępnych publikacjach wyniki leczenia eskalującego porównuje się z wynikami grup historycznych lub badań retrospektywnych. Jednak mimo braku badań randomizowanych wydaje się, że rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej (IIIB) [14, 15].

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 ( $\leq 2$  pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) ( $\geq 3$  pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc [16].

W metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. pacjentów wykazano, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD

w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (IIA) [17]. Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że wprawdzie BEACOPPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności [12]. Mimo braku badań prospektywnych chorzy z wyższym wskaźnikiem IPS, ze względu na wyższe ryzyko wznowy, wydają się dobrymi kandydatami do zastosowania BEACOPPesc (IIB).

Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z brentuksymabem vedotin wyduża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią [18].

Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30–36 Gy (IA).

### 2.17.4.1.3. Leczenie chłoniaka Hodgkina w postaci guzkowej z przewagą limfocytów

Stadium IA bez czynników ryzyka można leczyć samą IS-RT w dawce 30 Gy, natomiast pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak klasyczna postać choroby (IIIA). Ze względu na dodatnią ekspresję antygenu CD20 w tym podtypie HL dodanie rytuksymabu może poprawić wyniki leczenia [19, 20].

### 2.17.4.1.4. Leczenie progresji/nawrotów

Wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci HL (IIA). Ta metoda leczenia pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych w nawrocie. Najlepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z późną wznową (> 12 miesięcy) i z zachowaną chemiowrażliwością [21, 22]. Podwójne auto-HSCT może stanowić opcję terapeutyczną u chorych pierwotnie chemioopornych lub w nawrocie wysokiego ryzyka (IIIB) [23]. Ten rodzaj intensyfikacji leczenia pozwala uzyskać 5-letnie OS u 57% pacjentów. Zastosowanie brentuksymabu vedotin (przeciwciała monoklonalnego anty-CD30) w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u chorych obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu (definiowanym jako: choroba pierwotnie oporna, wznowa po I linii leczenia w czasie < 12 miesięcy, wznowa pozawęzłowa) zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat (IA) [24].

Przy kwalifikacji chorych do auto-HSCT należy pamiętać także o wczesnej i późnej toksyczności wysokodawkowanej chemioterapii — między innymi zwiększonym ryzyku wtórnych nowotworów, kardiotoxyczności i bezpłodności [25, 26].

Stosuje się różne schematy w kondycjonowaniu przed auto-HSCT, na przykład BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytozar, melfalan), CBV (cyklofosamid, BCNU, etopozyd). Nie wykazano dotychczas znaczącej przewagi któregoś z proponowanych protokołów.

Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem i/lub opornych na chemioterapię przed auto-HSCT zalicza się między innymi wznowę w czasie krótszym niż

12 miesięcy, stadium III/IV według Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Autorzy są zgodni, że chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe jest głównym czynnikiem warunkującym skuteczność autotransplantacji, szczególnie zaś źle rokującą grupą są pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię.

#### 2.17.4.1.5. Leczenie ratunkowe przed przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Optymalny protokół chemioterapii drugiego rzutu powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec macierzystych komórek krwiotwórczych — dzięki temu umożliwia mobilizację komórek macierzystych i wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). W leczeniu drugiego rzutu zaś stosuje się schematy DHAP (tab. 2.17.8) i IGEV (tab. 2.17.9).

Z powodu braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie: DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny [Ara-C], cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, mesna), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna) (II–III) [27, 28]. Zaletą tych ostatnich jest możliwość stosowania ambulatoryjnego. Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Bendamustyna stanowi opcję terapeutyczną u chorych z nawrotem/opornością. Stosowana w monoterapii w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> pozwala na uzyskanie odpowiedzi wynoszącej 53%, w tym całkowitej remisji (CR) równej 33% (IIA) [29]. Obiecującym schematem terapeutycznym jest protokół BeGEV (bendamustyna, gemcytabina, winorelbina). W ba-

**Tabela 2.17.8. Schemat DHAP**

Lek	Dawka	Dzień
Deksametazon	40 mg	1.–4.
Ara-C	2000 mg/m <sup>2</sup> 2 × d.	2.
Cisplatyna	100 mg/m <sup>2</sup>	1.

Ara-C — arabinozyd cytozyny

**Tabela 2.17.9. Schemat IGEV**

Ifosfamid	2000 mg/m <sup>2</sup>	1.–4.
Gemcytabina	800 mg/m <sup>2</sup>	1., 4.
Winorelbina	20 mg/m <sup>2</sup>	1.
Mesna	2600 mg/m <sup>2</sup>	1.–4.

daniu II fazy ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 83%, a CR uzyskano u 73% chorych. Większość chorych poddano następnie auto-HSCT (IIA) [30].

Brentuksymab vedotin (*Adcetris*<sup>®</sup>, SGN-35) jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanim kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — aurystatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL, po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT, po zastosowaniu brentuksymabu vedotin ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a CR — 34% (IIA) [31]. Możliwe jest także zastosowanie brentuksymabu vedotin w monoterapii jako leczenia ratunkowego przed auto-HSCT (IIIB). W badaniach II fazy stosowano także skojarzone leczenie bendamustyną z brentuksymabem vedotin (IIIB). Obiecującą grupą leków są przeciwciała przeciw receptorom programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*), które — hamując interakcję między receptorem a ligandem PD-1/PD-L1 — przywracają aktywność limfocytów T cytotoksycznych. W badaniach II fazy przeciwciała z tej grupy leków (niwolumab i pembrolizumab) wykazały dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po uprzednim leczeniu brentuksymabem vedotin (IIA) [32, 33]. Leki te są dobrze tolerowane, jednak zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze schorzeń autoimmunizacyjnych, na przykład autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, skóry, jelit, wątroby, płuc. Niektóre doniesienia wskazują także na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorych poddanych allo-HSCT leczonych uprzednio przeciwciałami anty-PD1.

Dobór leczenia kolejnego rzutu zależy między innymi od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszego rzutu, na przykład skumulowaną dawką antracyklin i bleomycyny, zastosowania poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej częściowej odpowiedzi należy zmienić stosowany protokół. Uzyskanie całkowitej remisji metabolicznej przed auto-HSCT poprawia rokowanie chorych [34].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na HL pozostaje opcją terapeutyczną stosowaną zwykle u chorych po niepowodzeniu leczenia za pomocą allo-HSCT. Jej efektywność jest jednak ograniczona dostępnością dawcy oraz możliwością uzyskania redukcji masy nowotworowej przed przeszczepieniem. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u 20–30% pacjentów. Istnieją doniesienia o dobrej skuteczności przeszczepień haploidentycznych u chorych na HL (IIIC) [35, 36].

Napromienianie nie powinno być stosowane w monoterapii nawrotowych/opornych rozsianych postaci HL. Mogą jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów B i innych wymienionych wcześniej czynników ryzyka. W tej grupie pacjentów radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie CR wynoszącej ponad 70% i przeżycia 5-letniego ponad 50% (IIB). Radioterapia może być też pomocna w leczeniu skojarzonym w celu eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej [37].

### 2.17.4.1.6. Leczenie chorych w nawrocie niekwalifikujących się do auto-HSCT

Istnieje grupa pacjentów, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące występują przeciwwskazania do auto-HSCT. W tej grupie chorych stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można zastosować ponownie leki użyte w pierwszej linii.

### 2.17.4.1.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Wczesna ocena skuteczności leczenia w stadiach I/II powinna być wykonana po zakończeniu chemioterapii, a przed rozpoczęciem radioterapii, natomiast w stadiach zaawansowanych III/IV — po 4 cyklach chemioterapii. U chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD należy wykonać wczesną ocenę PET-CT po 2. cyklu.

Ocenę końcową przeprowadza się po zakończeniu leczenia. Powinna ona obejmować badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz diagnostykę obrazową za pomocą PET-CT lub CT. Dodatni wynik badania PET-CT po zakończeniu leczenia może ujawnić obecność choroby resztkowej. Trzeba jednak pamiętać o wykluczeniu wyników fałszywie dodatnich, szczególnie jeśli PET wykonano zbyt wcześnie po zakończeniu terapii (4–6 tygodni) [38]. Kryteria odpowiedzi przedstawione w tabeli 2.17.10 opracowano w odniesieniu do wszystkich chłoniaków złośliwych. Chłoniak Hodgkina należy do chłoniaków FDG-awidnych. Nie u wszystkich pacjentów z HL badanie PET wykonuje się przed rozpoczęciem leczenia. W tych przypadkach w ocenie należy postąpić badaniem CT.

## 2.17.5. Obserwacja po leczeniu

Wizyty kontrolne powinny się odbywać co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia terapii, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku. Wizyta powinna obejmować: wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badania biochemiczne. Badanie obrazowe powinny być wykonywane tylko w przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących wznowę (IIB).

U młodych osób należy kontrolować stężenie hormonów płciowych. Pacjenci, którzy byli poddani radioterapii szyi, wymagają oceny stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) raz w roku przez przynajmniej 2 lata. Podczas wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę na objawy związane z późną toksycznością terapii — choroby serca i płuc. Ponadto u pacjentów wyleczonych z HL istnieje większe ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów (IA). Dlatego, na przykład, u osób napromienianych na śródpiersie powinno się wykonywać regularnie badania RTG klatki piersiowej, a u kobiet także mammografię [39–41].

## 2.17.6. Rokowanie

Rokowanie w HL jest dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga CR, a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

**Tabela 2.17.10. Kryteria odpowiedzi na leczenie (klasyfikacja Lugano) (źródło [38])**

Odpowiedź i lokalizacja	Ocena według PET-CT	Ocena według CT
<p><b>Całkowita remisja</b></p> <p>Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa</p> <p>Zmiany niemierzalne</p> <p>Powiększenie narządów</p> <p>Nowe zmiany</p> <p>Szpik kostny</p>	<p>Całkowita odpowiedź metaboliczna</p> <p>Score 1, 2 lub 3 ze zmianą resztkową lub bez niej w skali 5-punktowej</p> <p>–</p> <p>–</p> <p>Brak</p> <p>Brak wychwytu FDG w szpiku</p>	<p>Całkowita odpowiedź radiologiczna (wszystkie poniższe)</p> <p>Regresja węzłów chłonnych <math>\leq 1,5</math> cm w osi długiej</p> <p>Brak zmian pozawęzłowych</p> <p>Nieobecne</p> <p>Regresja do normy</p> <p>Brak</p> <p>Prawidłowy w ocenie morfologicznej; jeśli nieokreślony — negatywna immunohistochemia</p>
<p><b>Częściowa remisja</b></p> <p>Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa</p> <p>Zmiany niemierzalne</p> <p>Powiększenie narządów</p> <p>Nowe zmiany</p> <p>Szpik kostny</p>	<p>Częściowa odpowiedź metaboliczna</p> <p>Score 4 lub 5 ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z badaniem wyjściowym i zmiany resztkowe niezależnie od wymiaru</p> <p>W ocenie wczesnej zmiany te sugerują wrażliwość na leczenie</p> <p>W ocenie po zakończeniu terapii zmiany te wskazują na obecność choroby resztkowej</p> <p>–</p> <p>–</p> <p>Brak</p> <p>Zmiany resztkowe z wychwytem wyższym niż w prawidłowym szpiku, lecz zmniejszonym w porównaniu z badaniem wyjściowym (dopuszczalny rozlany wychwyty ze zmianami odczynowymi po chemioterapii). W przypadku utrzymujących się zmian ogniskowych w szpiku z jednoczesną odpowiedzią węzłową należy rozważyć MRI, biopsję lub powtórny ocenę</p>	<p>Częściowa remisja (wszystkie poniższe)</p> <p><math>\geq 50</math>-proc. zmniejszenie SPD maksymalnie 6 największych węzłów i zmian pozawęzłowych</p> <p>Jeśli zmiana zbyt mała do oceny w CT, to należy przyjąć <math>5 \times 5</math> mm jako wartość graniczną</p> <p>Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, bez zwiększenia</p> <p>Śledziona mniejsza o <math>&gt; 50\%</math> długości poza normą</p> <p>Brak</p> <p>–</p>



Tabela 2.17.10. cd. Kryteria odpowiedzi na leczenie (klasyfikacja Lugano) (źródło [38])

Odpowiedź i lokalizacja	Ocena według PET-CT	Ocena według CT
<b>Brak odpowiedzi lub stabilizacja choroby</b> Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa  Zmiany niemierzalne Powiększenie narządów Nowe zmiany Szpik kostny	Brak odpowiedzi metabolicznej Score 4 lub 5 bez znaczących zmian w wychwycie FDG w badaniu wyjściowym, we wczesnej ocenie i po zakończeniu leczenia – – Brak Brak zmian w stosunku do badania wyjściowego	Stabilizacja choroby  < 50-proc. zmniejszenie SPD maksymalnie 6 największych węzłów i zmian pozawęzłowych; brak kryteriów progresji  Bez progresji Bez progresji Brak –
<b>Progresja choroby</b> Węzły chłonne  Lokalizacja pozawęzłowa  Zmiany niemierzalne  Nowe zmiany  Szpik kostny	Progresja metaboliczna Score 4 lub 5 ze wzrostem wychwyty w porównaniu z badaniem wyjściowym i/lub nowe ogniska FDG-awidne w przebiegu chłoniaka w ocenie wczesnej lub po zakończeniu leczenia  Brak  Nowe zmiany FDG-awidne odpowiadające chłoniakowi W przypadku wątpliwości co do ich etiologii wskazana biopsja lub ponowne badanie PET Nowe lub nawrót ognisk FDG-awidnych	Progresja choroby spełniająca przynajmniej 1 z poniższych kryteriów Progresja PPD — węzeł/zmiana nieprawidłowa z: — LDi > 1,5 cm i ze wzrostem o $\geq 50\%$ od nadiru PPD i wzrost LDi lub SDi od nadiru — 0,5 cm dla zmian $\leq 2$ cm — 1,0 cm dla zmian > 2cm W przypadku splenomegalii zwiększenie o > 50% wymiaru poprzedniego powiększenia powyżej normy. Jeśli nie było wyjściowej splenomegalii — wzrost przynajmniej o 2 cm od wartości wyjściowej Nowe zmiany lub progresja dotychczasowych Wznowa zmian, które uległy regresji Nowy węzeł chłonny > 1,5 cm Nowy naciek pozawęzłowy > 1,0 cm W przypadku zmiany mniejszej konieczne jednoznaczne potwierdzenie nacieku chłoniaka  Nowa lub nawrotowa zmiana

PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; SPD (*sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*) — suma wymiarów podłużnych zmian węzłowych lub naciekowych; LDi (*longest transverse diameter of a lesion*) — najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany; PPD (*cross product of the LDi and perpendicular diameter*) — iloczyn wektorowy LDi i wymiaru prostopadłego; SDi (*shortest axis perpendicular to the LDi*) — najkrótsza oś prostopadła do LDi; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; FDG — fluorodezoksyglukoza

## 2.17.7. Szczególne sytuacje kliniczne

### 2.17.7.1. Leczenie chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży

Chłoniak Hodgkina występuje głównie u osób młodych, a w około 3% dochodzi do zachorowania u kobiet będących w ciąży. Planując postępowanie terapeutyczne u chorującej na HL kobiety w ciąży, należy wziąć pod uwagę: oczekiwania pacjentki, dynamikę progresji i zaawansowanie HL oraz czas pozostały do rozwiązania. W większości przypadków możliwe jest doprowadzenie ciąży do planowego rozwiązania. W celu uniknięcia ekspozycji na promieniowanie jonizujące w ocenie stopnia zaawansowania choroby powinno się zastosować rezonans magnetyczny lub ultrasonografię (IC) [42].

Choroba rozpoznana w I trymestrze ciąży nie stanowi bezwzględnie wskazania do terminacji ciąży. Każda pacjentka powinna być oceniana indywidualnie. We wczesnych stadiach zlokalizowanych powyżej przepony, przy braku cech szybkiej progresji choroby pacjentka może pozostać pod obserwacją. Należy wówczas wcześniej indukować poród, a następnie rozpocząć standardową terapię systemową. Alternatywnie można zastosować od razu radioterapię z wykorzystaniem specjalnych osłon. Polichemioterapia stosowana w I trymestrze może się wiązać z ryzykiem wad wrodzonych u płodu, choć dane na ten temat w literaturze są sprzeczne.

W zaawansowanej ciąży można odsunąć leczenie do czasu porodu w 32.–36. tygodniu. W razie konieczności wdrożenia chemioterapii (obecność objawów B, zaawansowana choroba) można rozważyć stosowane winblastyny w monoterapii w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie. Kortykosteroidy wykazują efekt przeciwchłoniakowy, przyspieszając jednocześnie dojrzewanie płodu. Istnieją też dane wskazujące, że chemioterapia ABVD może być bezpiecznie zastosowana od II trymestru ciąży (IC).

Rokowanie u pacjentek z HL rozpoznanym w okresie ciąży nie odbiega od rokowania w podobnej populacji chorych niebędących w ciąży.

### 2.17.7.2. Leczenie starszych pacjentów

Pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią około 20% populacji chorych na HL. Chemioterapia według protokołu ABVD lub BEACOPP wiąże się u nich ze znaczną toksycznością. W planowaniu leczenia należy uwzględnić wiek biologiczny pacjenta i obecność schorzeń współistniejących. W retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) starszych pacjentów z HL, leczonych głównie ABVD, wykazano, że mediana PFS w grupie wiekowej 60–69 lat wynosi 22 miesiące, natomiast u chorych w wieku 70 lat i starszych — tylko 16 miesięcy. Wyniki te są jeszcze gorsze u pacjentów z chorobami serca, u których mediana PFS wynosiła jedynie 9 miesięcy. Toksyczność ABVD w tej populacji sprawia, że konieczne jest nowe podejście do leczenia starszych pacjentów [43]. Brakuje badań randomizowanych w tej populacji. Protokół PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) pozwala na uzyskanie CR wynoszącego 78% u starszych chorych (IIB) [44]. Natomiast zastosowanie protokołu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) umożliwia osiągnięcie 74% u tych pacjentów (IIB).



## Piśmiennictwo

1. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., Andre M. i wsp. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (supl. 4): ii19–ii29.
2. Specht L., Yahalom J., Illidge T. i wsp. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89: 854–862.
3. Engert A., Franklin J., Eich H.T. i wsp. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3495–3502.
4. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. i wsp. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 640–652.
5. von Tresckow B., Plutschow A., Fuchs M. i wsp. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 907–913.
6. Raemaekers J.M., Andre M.P., Federico M. i wsp. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1188–1194.
7. Radford J., Illidge T., Counsell N. i wsp. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1598–1607.
8. Radford J., Barrington S., Counsell N. i wsp. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood* 2012; 120: 547.
9. Andre M.P.E., Girinsky T., Federico M. i wsp. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 1786–1794.
10. Engert A., Diehl V., Franklin J. i wsp. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4548–4554.
11. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. i wsp. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–1799.
12. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. i wsp. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 203–212.
13. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. i wsp. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3746–3752.
14. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. i wsp. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2419–2429.
15. Press O.W., Li H., Schöder H. i wsp. US Intergroup trial of response adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 2020–2027.
16. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. i wsp. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390: 2790–2802.
17. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. i wsp. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 943–952.
18. Connors J.M., Jurczak W., Straus D.J. i wsp. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 331–344.

19. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A. i wsp. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–477.
20. Nogova L., Reineke T., Brillant C. i wsp. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 434–439.
21. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. i wsp. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
22. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. i wsp. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054.
23. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. i wsp. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5980–5987.
24. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i wsp.; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
25. Goodman K.A., Riedel E., Serrano V. i wsp. Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5240–5247.
26. Ng A.K. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124: 3373–3379.
27. Josting A., Rudolph C., Reiser M. i wsp. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1628–1635.
28. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. i wsp. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
29. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Jr., Perales M.A. i wsp. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 456–460.
30. Santoro A., Mazza L., Pulsoni A. i wsp. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2016; 32: 3293–3299.
31. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i wsp. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2183–2189.
32. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. i wsp. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 311–319.
33. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. i wsp. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 2125–2132.
34. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. i wsp. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 1665–1670.
35. Genadieva-Stavrik S., Boumendil A., Dreger P. i wsp. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 2251–2257.
36. Sureda A., Canals C., Arranz R. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.

37. Josting A., Nogova L., Franklin J. i wsp. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1522–1529.
38. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 27: 3059–3067.
39. Canellos G.P., Niedzwiecki D., Johnson J.L. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2390–2391.
40. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2499–2511.
41. Yahalom B.J., Eichenauer D., Diehl V. Hodgkin Lymphoma. Cancer management. Multidisciplinary approach. Wyd. 14. Dostępne na: [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com). Data dostępu: 16.12.2019 r.
42. Bachanova V., Connors J.M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008: 33–34.
43. Wróbel T., Bocek P., Rybka J. i wsp. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Study Group. *Leuk. Lymphoma* 2019; 60: 341–348.
44. Boll B., Bredenfeld H., Gorgen H. i wsp. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118: 6292–6298.