

Chłoniak Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania u 24-letniej kobiety

Christopher Peters, Eli Glatstein, Julie Vose, Lisa C. Thomas, Gloria J. Morris

Semin Oncol 2011, 38: 705-713.

Dr Peters,

Radiation Oncologist and Clinical Research Director Northeast Radiation Oncology Center (NROC), Clinical Assistant Professor of Medicine The Commonwealth Medical College, Scranton, PA, Stany Zjednoczone.

Dr Glatstein,

Vice Chairman, Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Filadelfia, Stany Zjednoczone.

Dr Vose,

Neumann M. and Mildred E. Harris Professor Chief, Division of Hematology/Oncology, Professor of Medicine, Nebraska Medical Center, Omaha, NE, Stany Zjednoczone.

Dr Thomas,

Attending Physician and Director, Hematology/Oncology Fellowship Program, Hematology & Oncology Associates of NE PA, PC, Clinical Assistant Professor of Medicine, The Commonwealth Medical College, Scranton, PA, Stany Zjednoczone.

Dr Morris,

Hematology & Oncology Associates of NE PA, PC, Dunmore, PA, The Commonwealth Medical College, Scranton, PA, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Gloria J. Morris, MD, PhD, Editor, Current Clinical Practice, Hematology and Oncology Associates of Northeastern PA, PC, 1100 Meade St, Dunmore, PA 18512, USA; e-mail: Dr.gjmorris@gmail.com

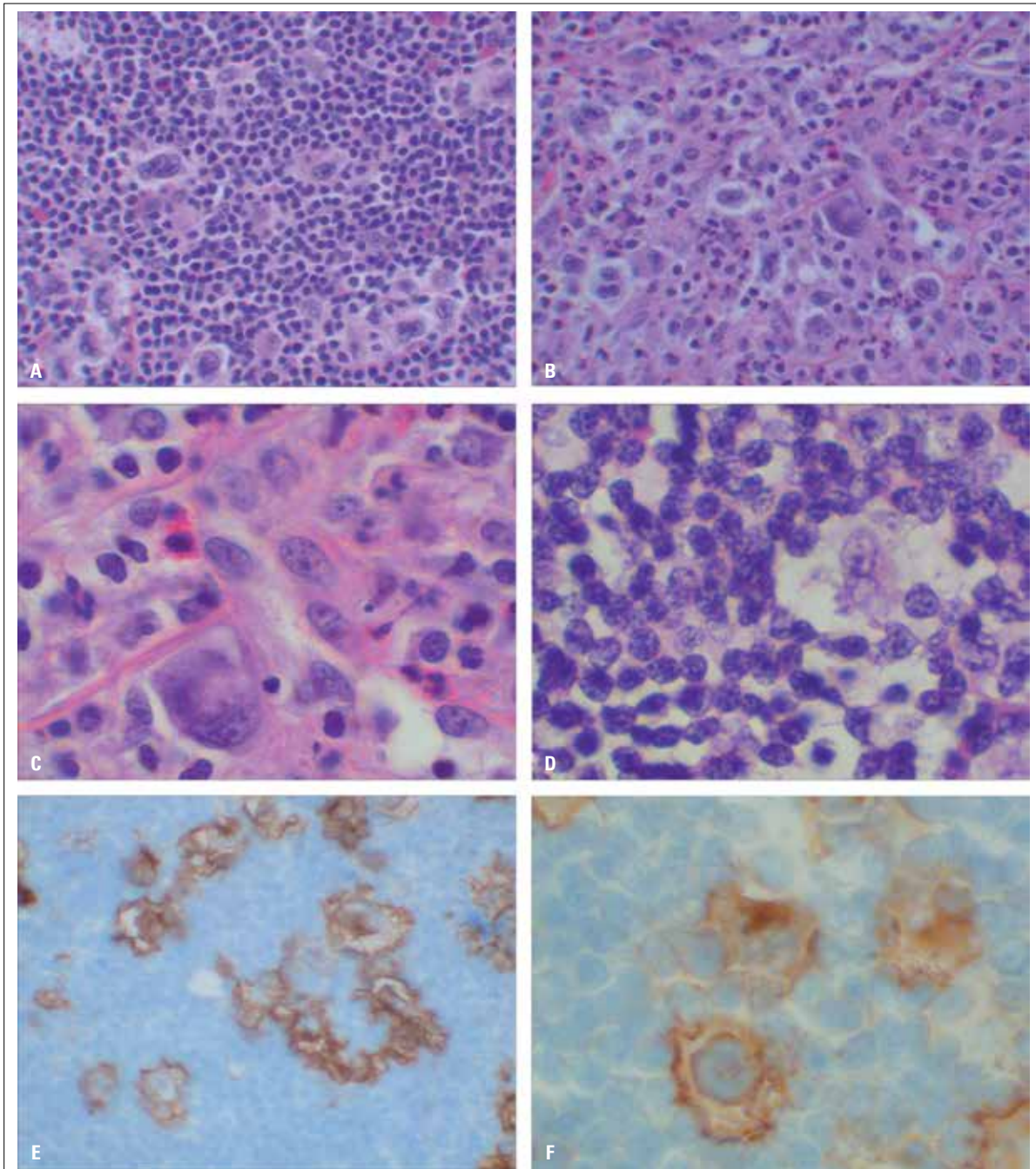
Według danych National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹ i American Cancer Society (ACS)² chłoniak Hodgkina jest dość rzadkim nowotworem. W 2010 r. zano- towano 8490 nowych zachorowań i 1320 zgonów z tego powodu. Dane epidemiolo- giczne wskazują, że szczyt zachorowań na chłoniaka Hodgkina przypada między 15 a 30 r.ż., po czym zachorowalność ponownie wzrasta po 55 r.ż. W postaci klasycznej chłoniaka Hodgkina, w której występują komórki Reed-Sternberga (RS), wyróżnia się następujące podtypy: stwardnie- nie guzkowe, podtyp mieszanokomórkowy lub z utratą limfocytów (podtypy te stanowią łącznie około 95% wszystkich przypadków) oraz podtyp z przewagą limfocytów, który odpowiada za pozostałe 5% zachorowań.^{1,3}

Stopień zaawansowania chłoniaka według Ann Arbor Staging System zależy od liczby zaję- tych grup węzłów chłonnych po każdej stronie przepony oraz od zajęcia szpiku kostnego. Ważne jest też występowanie (stopień B) lub brak (stopień A) objawów ogólnych, czyli niewyjaśnionego zmniejszenia masy ciała (>10%), gorączki i potów nocnych.

Chorzy na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania, bez objawów ogóln- nych lub znacznego powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia, są zwykle poddawani lecze- niu skojarzonemu, po którym ponownie ocenia się zaawansowanie nowotworu na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) i tomografii kompu- terowej (TK). Wskazania do dalszego leczenia są zależne od uzyskania całkowitej (complete remission, CR) lub jedynie częściowej odpowiedzi terapeutycznej (partial remission, PR).

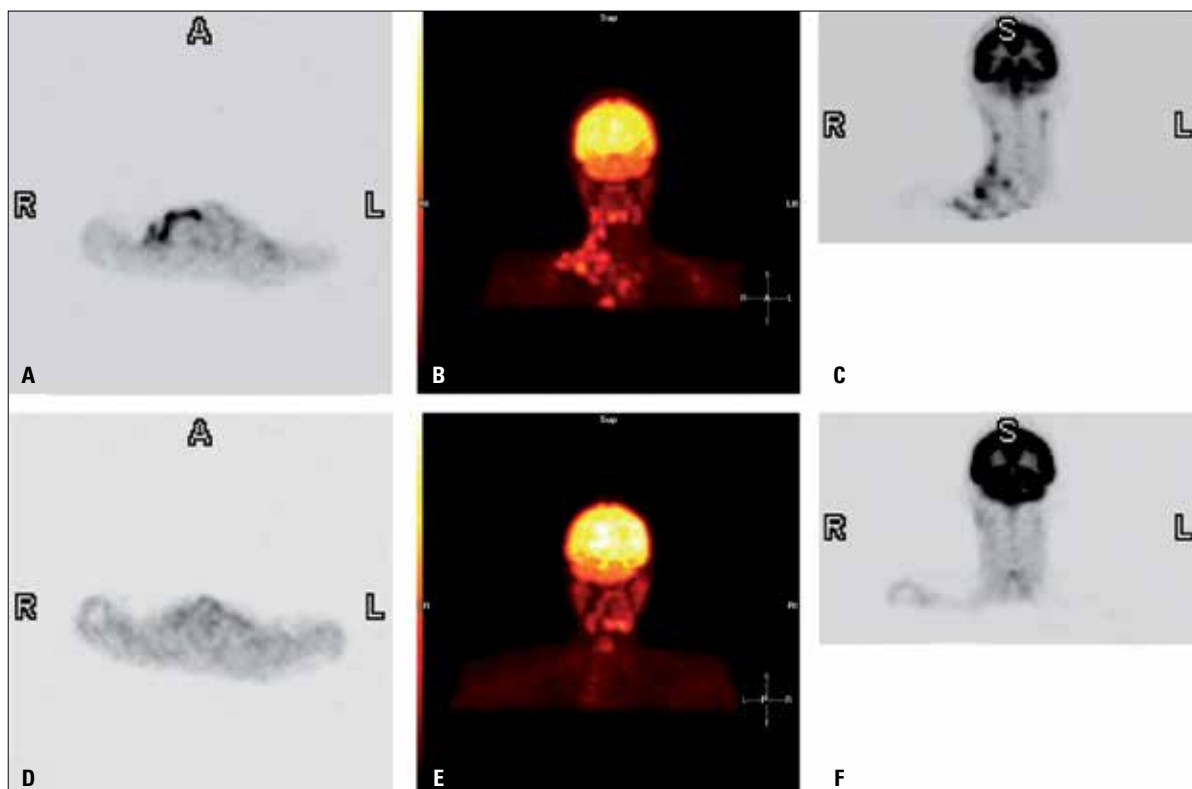
U chorych na chłoniaka Hodgkina w stopniu IIA z korzystnymi czynnikami rokowniczymi NCCN zaleca kontynuację chemioterapii po uzyskaniu CR oraz chemioterapię lub napromie- nianie wyjściowo zajętych obszarów węzłowych (involved-field radiotherapy, IFRT) po uzy- skaniu PR. Pierwotne leczenie porównywano z napromienianiem dawką 36 Gy i schematem Stanford V.^{4,5} Korzystną alternatywą dla schematu MOPP (nitrogranulogen, winkrystyna, prednizon i prokarbazyna) jest program ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i da- karbazyna) wiążący się z mniejszym ryzykiem niepłodności i wtórnych nowotworów, głównie białaczek.⁶ Inną opcję przedstawiono w badaniu przeprowadzonym przez German Hodgkin Disease Study Group-HD7, podczas którego podawano dwa kursy ABVD, a następnie napromie- nianie techniką rozszerzonych pól.⁷ W badaniu National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Eastern Cooperation Oncology Group oceniano wyłączną chemioterapię⁸⁻¹⁰ jako alternatywną opcję terapeutyczną u chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania. Podczas badania prowadzonego w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center uzyskano zbliżony czas trwania odpowiedzi całkowitej, czas do pojawienia się progresji oraz

RYCINA 1



Wycięcie nadobojczykowego węzła chłonnego po stronie prawej potwierdziło rozpoznanie klasycznego chłoniaka Hodgkina typu stwardnienie guzkowe. (A) W powiększeniu 40× uwidoczniono komórki Reed-Sternberga (RS) i komórki zatokowe (na dole po lewej stronie). (B) Komórki RS w charakterystycznym sąsiedztwie granulocytów eozynochłonnych, limfocytów, komórek plazmatycznych i histiocytów. (C) Powiększenie 100×: obraz typu mieszanokomórkowego chłoniaka Hodgkina (granulocyty eozynochłonne, limfocyty i histiocyty). (D) Komórki zatokowe widoczne w dużym powiększeniu. Obraz charakterystyczny dla chłoniaka Hodgkina typu stwardnienie guzkowe. (E) Dodatni wynik testu błonowego CD15 i CD30 w komórkach RS. W tle granulocyty obojętnochłonne. (F) Dodatni wynik testu błonowego CD15 i CD30 w komórkach RS z podkreśleniem obszaru Golgiego w cytoplazmie. Ryciny uzyskano dzięki uprzejmości dr. Navida Ahmada z Department of Pathology, Pennant Laboratory Services, Wilkes-Barre, PA.

RYCINA 2



Badanie PET z FDG i niskodawkową TK wykonane przed leczeniem w projekcjach osiowych (A) i czołowych (B i C) wykazało nadmierną aktywność metaboliczną w węzłach szyjnych, nadobojczykowych i śródpiersia. Badanie wykonane po leczeniu w projekcjach osiowej (D) i czołowych (E i F) wykazało zmniejszoną aktywność metaboliczną w węzłach szyjnych, nadobojczykowych i śródpiersia. Obrazy uzyskano dzięki uprzejmości Ala Zelny, Dennisa Savitskiego, Christophera N. Hobbie, MD i Jonathona Sulluma, MD z Northeastern PA Imaging Center, Scranton, PA.

przeżycia całkowitego u chorych leczonych programem ABVD w skojarzeniu z napromienianiem oraz wyłącznie schematem ABVD.¹¹

Wybór jednej z wielu dostępnych opcji terapeutycznych dla poszczególnych chorych oraz uwzględnienie zarówno wczesnego, jak i późnego ryzyka następstw leczenia, wymagają rozważenia i omówienia z chorym. Dotyczy to zwłaszcza młodych kobiet, u których trzeba wziąć pod uwagę spodziewany wpływ postępowania na płodność.^{12,13}

Poniżej przedstawiono przypadek planującej związek małżeński 24-letniej kobiety, u której rozpoznano chłoniaka Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania IIA. Początkowo wdrożono chemioterapię programem ABVD, po którym badanie PET wykazało znakomitą odpowiedź. Autorzy starali się odpowiedzieć na następujące pytania: 1) Jak należy postąpić po uzyskaniu bardzo dobrej odpowiedzi na chemioterapię – czy zastosować radioterapię, kontynuować chemioterapię, czy jedynie

poddać chorą obserwacji? 2) Jakie powinny być zasady obserwacji po leczeniu? 3) Jakie postępowanie należy wdrożyć w przypadku nawrotu chłoniaka? 4) Jakie jest ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu w przyszłości? 5) Jaki wpływ na płodność będzie miało obecne leczenie?

PROBLEM

Opis przypadku

Dwudziestoczeroletnia kobieta zauważyła powiększenie węzłów chłonnych szyi po stronie prawej i zgłosiła się do ośrodka pomocy doraźnej, gdzie stwierdzono zwiększenie liczby krwinek białych (white blood cell, WBC) i zalecono antybiotykoterapię, podejrzewając stan zapalny. Po leczeniu uzyskano częściową poprawę. Wynik aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej powiększonego węzła szyjnego był niejednoznaczny. Trzy miesiące póź-

niej chora zauważyła, że wyczuwalne węzły chłonne na szyi oraz w obu okolicach nadobojczykowych stały się większe i liczniejsze. Negowała występowanie objawów ogólnych (cecha B), takich jak poty nocne, utrata masy ciała, jadłowstręt, wysypka oraz objawy grypopodobne. Podczas badania przedmiotowego węzły chłonne nie były tkliwe. Wykonano biopsję wycinającą węzła położonego w prawej okolicy nadobojczykowej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono chłoniaka Hodgkina ze sporadycznie występującymi wielojądrowymi odmianami komórek RS oraz klasycznymi komórkami RS. Obraz mikroskopowy odpowiadał podtypowi stwardnienie guzkowe. Wyniki badań immunohistochemicznych były dodatnie dla CD15 i CD30, ogniskowo dodatnie dla BCL-2 i CD20 oraz ujemne dla CD3, CD5, CD10, BCL-6 i PAX-5 (ryc. 1). W morfologii krwi obwodowej stwierdzono wartość WBC wynoszącą $10\,900/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $13,6\text{ g/dl}$, liczbę krwinek płytkowych $375\,000/\text{mm}^3$. Nie obserwowano nieprawidłowości w badaniach biochemicznych krwi, a stężenie dehydrogenazy mleczanowej wyniosło 168 j./l (zakres referencyjny 100-190). Na rentgenogramach klatki piersiowej nie uwidoczniło poszerzenia cienia śródpiersia ani zwiększenia wartości współczynnika piersiowego.

Wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz PET. W badaniu tym uwidoczniło hipermetaboliczne węzły chłonne w prawej okolicy nadobojczykowej, okolicy tchawicy i w śródpiersiu, bez nieprawidłowości w zakresie pozostałych okolic węzłowych. Obustronna biopsja trepanacyjna szpiku kostnego nie wykazała obecności komórek RS ani chłoniakowych. Frakcja wyrzutowa lewej komory w scyntygrafii bramkowanej serca (multi-gated acquisition scan, MUGA) wyniosła 69%, a wynik badania spirometrycznego potwierdził prawidłową objętość i objętość dyfuzyjną płuc.

Chora wyszła za mąż trzy tygodnie po biopsji węzła chłonnego. Zrezygnowała z pobrania komórek jajowych, które jej proponowano.

Podano cztery kursy chemioterapii według programu ABVD. Wykonane w połowie leczenia badanie TK wykazało wyraźną regresję węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i śródpiersia (ryc. 1). Po podaniu czterech kursów chemioterapii powtórzono PET/TK i nie uwidoczniło aktywności hipermetabolicznej, poza utrzymywaniem się niewielkiego stopnia nasilenia metabolizmu w drobnym węzle nadobojczykowym (ryc. 2). Obecnie rozważana jest strategia dalszego postępowania terapeutycznego.

OPINIA RADIOTERAPEUTY

Zgromadzono wiele dowodów potwierdzających skuteczność radioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina. Obecnie decydując się na napromienianie należy uwzględnić nie tylko jego skuteczność, ale również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to zresztą i innych metod postępowania. Wkrótce po odkryciu promieniowania X przez Roentgena w 1896 r. radioterapia stała się skuteczną metodą leczenia paliatywnego chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Na początku XX w. możliwości napromieniania były bardzo ograniczone, głównie z powodu stosunkowo prymitywnych urządzeń emitujących promieniowanie X. Radioterapia okazała się pierwszą metodą umożliwiającą uzyskanie trwałego wyleczenia chorych na chłoniaka Hodgkina, co po raz pierwszy udokumentowano w doniesieniach z 1950 r. Wcześniej powszechnie uznawano chłoniaka Hodgkina za chorobę nieuleczalną, a jej przebieg był u większości chorych bardzo dynamiczny i nieuchronnie prowadził do zgonu. W klasycznym doniesieniu z 1950 r. Peters przedstawiła doświadczenie uzyskane w Princess Margaret Hospital w napromienianiu dużych pól, obejmujących obszary zajęte przez chłoniaka oraz sąsiadujące z nimi niezmiennione grupy węzłów chłonnych. Strategia taka pozwalała na uzyskanie wyleczenia większości opisywanych chorych.¹⁴ W latach 60. ubiegłego wieku Henry Kaplan i wsp. z Uniwersytetu Stanforda znacznie uowocześnili tę metodę, co przełożyło się na możliwość wyleczenia większości chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania wyłącznie po zastosowaniu radioterapii.^{15,16} Autorzy wykazali, że chłoniak Hodgkina jest chorobą układową, ale cechującą się skłonnością do nawrotów głównie w zakresie węzłów chłonnych i z tego powodu poprawa wyników leczenia wiąże się z koniecznością uwzględniania w objętości napromienianej również niezmiennionych grup węzłowych.

Chemioterapię zaczęto stosować chorych na chłoniaka Hodgkina w latach 40. XX w., początkowo jednak skuteczność tej metody była ograniczona. Najwcześniejsze schematy leczenia były oparte na nitrogranulogenie. Wykazywały one początkową skuteczność, ale u większości chorych dochodziło do nawrotu nowotworu. Sytuacja uległa zasadniczej zmianie w końcu lat 60. ubiegłego wieku, kiedy to Devita i wsp. wdружиłi do praktyki klinicznej czterolekowy program MOPP, dzięki któremu można było uzyskać wyleczenie u ponad połowy chorych na chłoniaka Hodgkina w III lub wyższym stopniu zaawansowania.¹⁷ Wkrótce potem wprowadzono strategię leczenia skojarzonego, opracowane po uwzględnieniu odmiennego profilu działań niepożądanych chemioterapii i radioterapii, a także przestrzennego współdziałania obu metod. W Stanach Zjednoczonych z biegiem lat zastąpiono schemat MOPP programem ABVD w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaka Hodgkina. Schemat ABVD okazał się również

skuteczny, a przy tym stwarzał mniejsze ryzyko wystąpienia wtórnych białaczek i bezpłodności.¹⁸

Leczenie skojarzone oparte na pełnodawkowej chemioterapii i napromienianiu techniką wielkopolową było postępowaniem skutecznym w aspekcie uzyskania trwałego wyleczenia. Jednakże po kilku dekadach obserwacji odległych wyników jednoznacznie wykazano koszty związane z późnymi następstwami kojarzenia chemioterapii z radioterapią wielkopolową oraz umieralnością zależną od leczenia.

Wieloletnia obserwacja chorych otrzymujących wielkopolową/wysokodawkową radioterapię z powodu chłoniaka Hodgkina wykazała nieporównywalnie częstsze zachorowania na wtórne raki płuca i piersi w porównaniu z grupą kontrolną nieleczonych w przeszłości osób w tym samym wieku. Wśród chorych otrzymujących chemioterapię MOPP częściej rozpoznawano białaczki. Ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu jest wyraźnie związane z objętością napromienianą i dawką radioterapii.^{19,20} Należy dodać, że techniki radioterapii stosowane w latach 50.-80. XX w. nie są już wykorzystywane. Dzięki postępowi technologicznemu i lepszemu zrozumieniu ryzyka związanego z radioterapią wielkopolową obecnie wykorzystuje się strategię uwzględniającą napromienianie objętości ograniczonych do obszaru zajętego procesem nowotworowym, często poprzedzone chemioterapią. Ograniczenie dawki całkowitej i objętości napromienianej znamienne zmniejszyło częstość indukowania wtórnych nowotworów w porównaniu z obserwowaną po radioterapii wielkopolowej.²¹

Nieco później skupiono się na ograniczaniu toksyczności leczenia stosowanego u chorych na wczesną postać chłoniaka Hodgkina, zarówno przez zmniejszenie intensywności leczenia skojarzonego (np. podanie mniejszych dawek promieniowania, ograniczenie obszarów napromieniania do okolic pierwotnie zajętych, ograniczenie liczby kursów chemioterapii), jak i przez możliwość całkowitego wyeliminowania radioterapii.

Wyniki badań porównujących leczenie skojarzone z wyłączną chemioterapią u chorych na wczesną postać chłoniaka Hodgkina z korzystnymi czynnikami prognostycznymi podsumował w artykule przeglądowym Yahalom z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.²² Krótkotrwałe leczenie skojarzone pozwala na optymalizację zmiennych przeżycia zależnych od choroby (mierzonych zwykle czasem przeżycia bez zdarzeń lub bez progresji nowotworu), ale wpływ metody na przeżycie całkowite był w poszczególnych badaniach mniej wyraźny. Moc analizowanych badań mogła być zbyt mała dla właściwej oceny przeżycia całkowitego. Natomiast przeprowadzona ostatnio metaanaliza wszystkich opublikowanych randomizowanych badań prospektywnych porównujących skojarzenie radio- i chemioterapii z wyłączną chemioterapią wykazała poprawę zmiennych

przeżycia zależnych od nowotworu oraz wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Iloraz zagrożeń wyniósł 0,41 dla wyleczalności (95% przedział ufności [PU] 0,25-0,66) oraz 0,40 dla przeżycia całkowitego (95% PU 0,27-0,61).²³

Opierając się na przedstawionych danych, u większości chorych na chłoniaka Hodgkina w I lub II stopniu zaawansowania można rekomendować zastosowanie leczenia skojarzonego. Postępowanie to jest zgodne z zaleceniami NCCN. Celem najnowszych badań jest zmniejszenie intensywności leczenia. Ich autorzy starają się ustalić optymalne dawkowanie chemioterapii i radioterapii, pozwalające na zminimalizowanie działań niepożądanych przy jednoczesnym zachowaniu jak największej skuteczności. Na przykład w opublikowanym ostatnio badaniu niemieckim HD10 charakteryzujących się dobrym rokowaniem chorych na wczesną postać chłoniaka Hodgkina zastosowanie radioterapii w dawce 20 Gy na okolice pierwotnie zajęte i dwóch kursów chemioterapii ABVD okazało się równie skuteczne w aspekcie wyleczalności jak napromienianie zajętych obszarów dawką 30 Gy i podanie czterech kursów ABVD, powodowało przy tym mniej wczesnych działań niepożądanych.²⁴ Można przypuszczać, że u chorych w ramieniu mniej intensywnego leczenia również późne następstwa będą mniej nasilone.

Z uwagi na dużą skuteczność leczenia chorych na wczesną postać chłoniaka Hodgkina, a jednocześnie ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych radioterapii i chemioterapii, postępowanie powinno być dostosowywane indywidualnie. Zawsze wtedy, gdy w objętości napromienianej znajduje się dół pachowy lub pierś, należy uwzględnić zagrożenie rozwojem wtórnego raka piersi, zwłaszcza u młodych kobiet. Jeśli klatka piersiowa i dół pachowy pozostają poza obszarem napromieniania, np. u chorych, u których zasięg chłoniaka ogranicza się do szyi, ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu jest znacznie mniejsze.

Chorzy powinni czynnie uczestniczyć w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych. Przed rozpoczęciem leczenia muszą być skonsultowani przez onkologa klinicznego i radioterapeutę, po czym każdy przypadek wymaga omówienia przez zespół wielospecjalistyczny, w skład którego wchodzi również radiolodzy i patomorfolog. Jeśli omawiana chora bardziej obawia się rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych niż niepowodzenia leczenia z powodu chłoniaka Hodgkina, można ją poddać wyłącznej chemioterapii. Niedogodnością jest jednak brak danych pochodzących z odległej obserwacji chorych leczonych wyłącznie sześcioma kursami ABVD. Obawy budzi też możliwość wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca i płuc, które mogą się ujawnić po 20-30 latach. Jeśli intencją chorej jest zmaksymalizowanie prawdopodobieństwa wylecze-

nia, zaproponowałbym jej leczenie skojarzone zgodne z protokołem niemieckiego badania HD10. W omawianym przypadku nie jest wymagane napromienianie dołu pachowego ani wyjściowo niezmiennych węzłów chłonnych górnej części szyi. Należałoby zastosować dwa do czterech kursów chemioterapii ABVD, a następnie napromienianie dawką 20-30 Gy.

Obserwacja po leczeniu powinna polegać na regularnym przeprowadzaniu badania podmiotowego i przedmiotowego oraz rokrocznym wykonywaniu badań krwi, w tym oznaczaniu stężenia hormonu tyreotropowego (thyroid-stimulating hormone, TSH). Z uwagi na zmiany w śródpiersiu należy zalecić wykonywanie przez trzy lata badania TK z podaniem środka kontrastującego, a następnie rokrocznie rentgenogramów klatki piersiowej. Wskazaniem do ponownego wykonania TK lub PET/TK byłoby pojawienie się nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym lub na rentgenogramach klatki piersiowej. Gdyby u chorej zastosowano napromienianie śródpiersia, celowe byłoby zalecenie wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka piersi, począwszy od 10 lat po zakończeniu leczenia. U kobiet poddanych napromienianiu klatki piersiowej przed ukończeniem 30 lat zaleca się wykonywanie badania rezonansu magnetycznego (MR) oprócz mammografii. Ryzyko wystąpienia bezpłodności u omawianej chorej po zastosowaniu wyłącznej chemioterapii ABVD lub ABVD w połączeniu z napromienianiem zajętych obszarów śródpiersia i dolnej części szyi jest niewielkie.

Patrząc w przyszłość, fascynującym obszarem planowanych badań jest wykonywanie przesiewowego badania PET po zakończeniu danego etapu leczenia, po czym dostosowanie dalszego postępowania zależnie od wyniku uzyskanego u każdego z chorych na wczesną postać chłoniaka Hodgkina. Trwające w Europie trzy badania III fazy mają na celu ocenę odstąpienia od radioterapii u chorych, u których wynik PET wykonanej po dwóch lub trzech kursach ABVD będzie ujemny. Do czasu uzyskania wyników tych badań, standardową metodą postępowania u chorych na ograniczoną postać chłoniaka Hodgkina będzie jednak leczenie skojarzone.

Christopher A. Peters, MD

OPINIA RADIOTERAPEUTY

Omawiana chora jest młodą kobietą z powiększonymi obustronnie węzłami chłonnymi szyjnymi i nadobojczykowymi. Opis węzłów chłonnych musi uwzględniać ich wielkość (podaną w trzech wymiarach), ruchomość, położenie, strukturę oraz bolesność podczas badania. U chorej nie opisano żadnej z tych

cech, podano jedynie, że wynik wykonanej na wstępie biopsji cienkoigłowej aspiracyjnej węzła szyjnego był niejednoznaczny. Zdarza się to dość często w chłoniakach, zwłaszcza w chłoniaku Hodgkina, dlatego w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania wskazane jest badanie pobranego węzła chłonnego. Biopsja aspiracyjna jest uzasadniona jako metoda potwierdzająca nawrót nowotworu, natomiast przydatność tego badania w diagnostyce wstępnej jest suboptymalna, zarówno z uwagi na trudności w identyfikacji komórek RS, jak i na niemożność opisu wewnętrznej struktury samego węzła.

Rozpoznanie chłoniaka Hodgkina wymaga wykrycia komórek RS. Jeśli wynik badania materiału pobranego podczas biopsji jest opisany jako zgodny z obrazem chłoniaka Hodgkina, ale jednocześnie nie wykazano komórek RS, lekarz nie ma prawa rozpoznać chłoniaka Hodgkina. Z mojego doświadczenia wynika, że taka sytuacja zdarza się najczęściej po badaniu materiału pochodzącego ze śródpiersia, a leczenie jest wdrażane w trybie pilnym. Jeśli następnie pojawia się nawrót, na podstawie badania materiału pochodzącego z kolejnej biopsji rozpoznawany jest często rozlany chłoniak z dużych komórek B. Inna sprawa, że określenie choroby Hodgkina jest odpowiednie dla tego schorzenia. Nie stworzono zwierzęcego modelu chłoniaka Hodgkina z uwagi na współistnienie komórek nowotworowych i zapalnych. O ile liczba komórek nowotworowych nie przekracza zwykle 10% ogólnej populacji komórek, komórki zapalne nie wykazują cech złośliwych i zapewne rozwijają się w następstwie działania limfokin i cytokin z komórek RS. Prawdopodobnie właśnie dlatego chorych na chłoniak Hodgkina można łatwiej wyleczyć niż chorych na chłoniaki nieziarnicze.

U omawianej chorej po ustaleniu rozpoznania określono zaawansowanie nowotworu jako stopień IIA w lokalizacji nadprzeponowej z zajęciem węzłów prawej okolicy szyi, śródpiersia i okolicy tchawicy, natomiast bez zmian w węzłach chłonnych położonych poniżej przepony. Na podstawie uzyskanych danych nie mogę stwierdzić, czy wyodrębniono węzły przywnekowe jako odmienną kategorię węzłów śródpiersia, zgodnie z obowiązującą obecnie klasyfikacją stopnia zaawansowania. Wynik badania materiału uzyskanego podczas biopsji trepanacyjnej szpiku kostnego był ujemny. Po czterech kursach ABVD stwierdzono całkowitą remisję, przynajmniej na podstawie obrazu przesiewowego badania PET. Opisano utrzymywanie się niewielkiego przetrwałego węzła chłonnego w okolicy nadobojczykowej, który nie wykazywał jednak standaryzowanego zwiększonego wychwyty (standardized uptake value, SUV).

Pojawia się pytanie, czy w następnej kolejności celowe jest zastosowanie radioterapii, kontynuacja chemioterapii, czy ograniczenie się do obserwacji? Zmiany w śródpiersiu uwidoczniło jedynie w PET i wydaje

się, że uzyskano w ich zakresie całkowitą regresję. Inne czynniki histologiczne i biochemiczne są korzystne. Na rentgenogramach klatki piersiowej nie uwidoczniono powiększenia cienia śródpiersia, choć w badaniu PET/TK węzły chłonne okołotchawicze i śródpiersiowe były wyraźnie zmienione. Opis TK klatki piersiowej jest niejasny.

Rzeczywista przydatność wymienionych trzech opcji terapeutycznych wymaga oceny w dobrze zaprojektowanym badaniu prospektywnym. Łatwo je przeprowadzić w zespole wykorzystującym badanie PET/TK jako ostateczną metodę weryfikacji całkowitej remisji. Nie widzę problemu z randomizacją uczestników takiego badania. Ponadto obecnie jest to prawdopodobnie ostatnie ważne zagadnienie dotyczące leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina.

Nie określono odsetka wyników fałszywie ujemnych badania PET/TK, prawdopodobnie jednak przekracza on 10%. U wszystkich chorych, u których pojawia się nawrót po wcześniejszym rozpoznaniu CR, wynik badania trzeba uznać za fałszywie ujemny. Niemniej jednak wprowadzenie oceny PET/TK bardzo ułatwia postępowanie w tej grupie chorych i należy ją przeprowadzać rutynowo, mimo znacznych kosztów.

Dalsze postępowanie u omawianej chorej zależy w dużej mierze od niej samej. Jeśli jest zaniepokojona i chciałaby wykorzystać wszelkie możliwe metody terapeutyczne, zalecałbym wdrożenie napromieniania. Z drugiej strony, ponieważ rokowanie jest korzystne, a w badaniu PET wykazano wyraźnie odpowiedź całkowitą, nie należałbym się za wszelką cenę na przeprowadzenie radioterapii. Wolałbym obserwować tę chorą, niż poddawać ją dwóm kolejnym kursom chemioterapii. Jeśli jednak chora i jej rodzina pragną, aby wykorzystać możliwe metody leczenia, sugerowałbym radioterapię.

Dwie zasadnicze przyczyny uzasadniają włączenie leczenia skojarzonego. Po pierwsze, nawroty po wyłączonej chemioterapii wielolekowej najczęściej są zlokalizowane w miejscach pierwotnych ognisk nowotworu, natomiast progresja po wyłączonej radioterapii zwykle występuje poza obszarem napromienianym. Z tego powodu obie te metody znakomicie się uzupełniają. Po drugie, skuteczność łącznie stosowanych radioterapii i chemioterapii sprawia, że intensywność każdej z nich może być mniejsza, a to minimalizuje działania niepożądane specyficzne dla metody.

Przeciwnicy skojarzonego leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina głęboko wierzą w skuteczność ratującego przeszczepienia szpiku kostnego w tej grupie chorych. Takie postępowanie jest uzasadnione, gdy wcześniejsze działania zakończyły się niepowodzeniem. Z drugiej jednak strony przeszczepienie szpiku nie uratuje wszystkich chorych. Ponadto wielu chorych z nawrotem nowotworu nie można zakwalifikować do takiego leczenia. Przed planowanym przeszczepieniem

szpiku powinno się uzyskać całkowitą lub niemal całkowitą odpowiedź terapeutyczną na chemioterapię drugiej linii. Nie zawsze jest to osiągalne. Ponadto przeszczepienie szpiku rzadko wykonywane jest u osób w podeszłym wieku, a z pewnością nie można go proponować chorym z objawami nowotworu lub obciążonym poważnymi schorzeniami współistniejącymi. Z tych powodów należy ograniczać wskazania do przeszczepienia, które uważam za leczenie ostatniej szansy. Taki pogląd uzasadniam głównie tym, że u większości chorych po przeszczepieniu nie można zastosować żadnego agresywnego leczenia, zarówno radioterapii, jak i chemioterapii, nie narażając ich na poważne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Po przeszczepieniu liczba elementów morfotycznych krwi może być prawidłowa, nie wiadomo jednak, czy stan taki utrzyma się po wdrożeniu dalszego leczenia.

Większość działań niepożądanych radioterapii jest zależna od podanej dawki napromieniania. Uznane za referencyjne badania przeprowadzone w latach 60., 70. i 80. ubiegłego wieku w rzeczywistości odzwierciedlają okres w radioterapii, w którym eskalowano dawki do maksimum. Obecnie postępowanie jest inne. Napromieniane objętości są zwykle mniejsze, a dawki zredukowano o 25-50%. Gdybym miał leczyć omawianą chorą, nie wdrażałbym napromieniania dołu pachowego. Dzięki temu praktycznie można wykluczyć u chorych na chłoniaka Hodgkina ryzyko rozwoju raka piersi wtórnego do radioterapii. Z doświadczeń wynika bowiem, że ogniska tego nowotworu powstawały w górnym zewnętrznym kwadrancie piersi, czyli na obszarze, na którym dawka zmniejszała się na granicy pola. U ssaków paradoksalnie nowotwory popromienne powstają nie w objętości podanej działaniom dużych dawek napromieniania, lecz właśnie na granicy pola, gdzie występuje gwałtowny gradient spadku dawki. Jeśli obszar napromieniania jest równie rozległy jak płaszcz, zakres dawek zależy od umiejscowienia zajętej grupy węzłów chłonnych. Dawka podawana na węzły chłonne pachowe jest zwykle najmniejsza. Pominięcie napromieniania dołu pachowego znacznie redukuje dawkę podawaną na płuca i w efekcie powikłania popromienne ze strony płuc, ponieważ około 80% dawki pochłaniają osłony płuc.

Gdybym dziś miał leczyć omawianą chorą, zastosowałbym zmodyfikowane pole płaszczowe (praktycznie nie stosuje się już pełnego pola płaszczowego), którego górna granica przebiegałaby tuż poniżej fałdów głosowych. Nie ma powodu, by ryzykować u chorej wystąpienie chrypki, choćby przejściowej, ani narażać ją na utratę włosów po chemioterapii. Zajęcie przez nowotwór górnej części szyi (tj. powyżej chrząstki tarczowatej) wymagałoby zastosowania bardziej klasycznego pola, sięgającego linii biegnącej od dolnej powierzchni

żuchwy do wyrostka sutkowatego po maksymalnym odgięciu głowy ku tyłowi. Obecnie takie postępowanie stosuje się jednak bardzo rzadko. Przez blisko półtora roku próbowałem ograniczać objętość napromienianą jedynie do zajętych węzłów chłonnych z marginesem. W tym czasie u czterech chorych wystąpił nawrót w niezmiennych dotąd węzłach chłonnych nadprzeponowych położonych bezpośrednio w okolicy serca. I znowu wynik PET/TK należałoby w takiej sytuacji uznać za fałszywie ujemny. Po rozpoznaniu nawrotu u czwartego z chorych powróciłem do napromieniania całego śródpiersia wraz z częścią serca, co umożliwiło objęcie całej grupy wzmiarkowanych węzłów chłonnych. Od tego czasu nie obserwowałem w tej okolicy nawrotu u żadnego z chorych. Dawka przypadająca na serce i okoliczne węzły chłonne wynosiła ogółem 15 Gy i podawano ją we frakcjach po 150 cGy/24 h. Powodowało to napromienianie znacznej objętości płuc. Po podaniu 15 Gy zmniejszam pole, podnosząc dolną granicę do około 5 cm poniżej rozwidlenia tchawicy oraz zwiężając lewą granicę w kierunku wnęki (jeśli nie występuje rozległe zajęcie węzłów chłonnych pachowych po stronie lewej). Następnie zwiększana jest dawka przypadająca na węzły chłonne okolicy dróg oddechowych przez podanie kolejnych 18 Gy we frakcjach po 180 cGy/24 h. Chorzy otrzymują łącznie dawkę 33 Gy w ciągu 4 tygodni leczenia. Obecnie na Uniwersytecie Pensylwanii takie postępowanie uważa się za nadzwyczaj bezpieczne. Nie obserwowano problemów kardiologicznych, a jedynie pojedyncze wystąpienie zapalenia płuc u chorego, który nie przestał palić tytoniu mimo zaleceń.

Dodałbym jeszcze jedną uwagę: oczekuje się od nas dalszego ograniczenia dawki. Rozumiem te przesłanki, takie postępowanie nie pozwala jednak na uzyskanie zadowalających wyników leczenia, chyba że kosztem większych powikłań. Nie obserwowano ich po leczeniu opisanym powyżej. Nie jest znana optymalna elektrywna dawka napromieniania. U wielu chorych nie pozostają przetrwałe mikroogniska nowotworu, nie wiadomo jednak, którzy to chorzy. Dlatego celowe jest dostosowanie zaleceń do ryzyka przypisywanego każdemu z chorych. Chorzy z korzystnymi czynnikami rokowniczymi nie wymagają radioterapii, jeśli po zastosowaniu standardowej chemioterapii odpowiednimi dawkami leków podawanymi według właściwego schematu uzyskano u nich CR.

W okresie obserwacji zalecam rutynowe wykonywanie badania TK co trzy miesiące oraz PET/TK co pół roku przez pierwsze trzy lata, po czym odstępy między badaniami można wydłużyć. Większość chorych z nawrotami obecnie jest leczona przeszczepieniem szpiku. Rzadko zdarza się nawrót w pojedynczej grupie węzłów chłonnych, ale w takim przypadku uważam za słusne napromienianie zmienionych węzłów

połączone z zastosowaniem chemioterapii drugiej linii. Nie wszyscy chorzy zgadzają się jednak na takie postępowanie.

Ciągle zmieniają się poglądy na ryzyko powstawania wtórnych nowotworów. Większość analiz opiera się na aktuarialnym ryzyku, nie jestem jednak przekonany o słuszności takiego podejścia.

Leczenie polegające na stosowaniu schematu ABVD i zmodyfikowanej radioterapii płaszczowej zminimalizowało ryzyko wystąpienia bezpłodności, ale niekiedy do niej dochodzi. Ryzyko należałoby obliczać jako funkcję wieku i leczenia, nie przeprowadzono jednak badań oceniających te parametry.

Eli Glatstein, MD

OPINIA ONKOLOGA KLINICZNEGO

Uwzględniając odpowiedź chorej na leczenie oraz to, że jest ona młodą kobietą, sądzę, że nie wymaga ona obecnie napromieniania ani innej formy leczenia. Może być po prostu obserwowana. Obserwacja powinna polegać na rutynowym badaniu, wykonywaniu badań krwi oraz rentgenogramów klatki piersiowej. Inne badania obrazowe byłyby konieczne w razie pojawienia się wskazań. Gdyby wystąpił nawrót, należałoby zastosować chemioterapię ratującą, a następnie chemioterapię wysokodawkową i przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej. Ryzyko rozwoju w przyszłości nowotworów złośliwych wtórnych do leczenia ABVD jest stosunkowo niewielkie (<1-2%). Zastosowanie ABVD u młodej kobiety nie zawsze grozi niepłodnością, przeciwnie, w przyszłości powinna być zdolna do rodzenia dzieci.

Julie M. Vose, MD

OPINIA ONKOLOGA KLINICZNEGO

U omawianej chorej rozpoznano chłoniaka Hodgkina w stopniu zaawansowania IIA, bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Uczestników badania HD-6 przydzielano losowo do grupy leczonej standardowo (z radioterapią) lub do grupy otrzymującej dwa kursy chemioterapii ABVD. Jeśli po tych dwóch kursach stwierdzano CR, podawano dwa dodatkowe kursy chemioterapii (łącznie cztery). Chorzy, u których stwierdzano PR, otrzymywali dodatkowo cztery kursy chemioterapii (łącznie sześć). W ramieniu chemioterapii 90% chorych uniknęło napromieniania, a ich przeżycie nie zostało skrócone. Sądzę, że u omawianej chorej

należałoby leczenie ograniczyć do czterech kursów chemioterapii.

W trakcie obserwacji można wykorzystać badanie PET. Chociaż w jednym z badań dotyczących chłoniaka Hodgkina (HD 15/Intergroup) uczestniczyli chorzy na zaawansowane nowotwory, uzyskane dane można przenieść na chorych na wczesną postać. W pierwszym roku obserwacji wykonuje badanie PET co trzy miesiące, w drugim co cztery miesiące, w trzecim co pół roku, a przez następne dwa lata co rok. Kontrolne wizyty chorych odbywają się z tą samą częstotliwością, co badania PET. Podczas każdej z nich wykonuje się pełną morfologię krwi, badania biochemiczne krwi, oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz testy czynnościowe wątroby.

Programy Stanford V^{4,5} i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) upośledzają płodność, natomiast ABVD umożliwia jej zachowanie.

Intensywnie badano skuteczność schematu MOPP i jego modyfikacji w leczeniu skojarzonym chorych na ziarnicę we wczesnym stopniu zaawansowania. Ten schemat leczenia wiązał się jednak z ryzykiem powstawania wtórnych nowotworów złośliwych, w tym ostrej białaczki i guzów litych. W grupie chorych na chłoniak Hodgkina w stopniu zaawansowania IIB i IIIB porównywano skuteczność ABVD i MOPP w skojarzeniu z radioterapią. Leczenie ABVD nie zwiększało ryzyka zachorowania na ostrą białaczkę, opisywano jednak działania niepożądane ze strony serca i płuc. Ponadto włączenie ABVD do programów leczenia skojarzonego może powodować późne powikłania (połączenie z bleomycyną i napromienianiem płuc bywa przyczyną ciężkiego popromiennego zapalenia płuc). Co ciekawe, czynnik wzrostu kolonii granulocytów w połączeniu z ABVD może nasilić powikłania płucne zależne od chemioterapii.

U chorych z nawrotem chłoniaka Hodgkina postępowaniem ratującym może być napromienianie ogniska wznowy, ponadto podawanie chemioterapii w dawkach konwencjonalnych, np. schematów ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cisplatyna, cytarabina) oraz mini-BEAMHD (BCNU,

etopozyd, cytarabina w dużych dawkach, melfalan), autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub udział w programach doświadczalnych.

Lisa C. Thomas, MD

PODSUMOWANIE I OCENA

Przedstawiono przypadek młodej kobiety chorej na chłoniak Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania (IIA), która dobrze zareagowała na wstępną chemioterapię. Omówiono metody dalszego postępowania terapeutycznego, poprzedzającego obserwację. Według zaleceń NCCN u chorych, u których uzyskano PR, właściwe jest zarówno zastosowanie sześciu kursów ABVD, jak i napromienianie okolic zajętych przez nowotwór. Metodę należy jednak wybrać bardzo starannie, a u 24-letniej kobiety trzeba ponadto uwzględnić swoiste okoliczności oraz możliwe późne następstwa. Jak wspomniano wyżej, wczesne działania niepożądane chemioterapii, takie jak ryzyko infekcji, kardiomiopatia, powikłania oddechowe, zaburzenia i zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz bezpłodność, trzeba przeciwstawić zagrożeniom powodowanym przez radioterapię, w tym zwiększeniu ryzyka rozwoju raka piersi u młodej kobiety. Chociaż nie jest to konieczne, u takich chorych może być przydatne podjęcie dodatkowych do rutynowej mammografii badań przesiewowych w kierunku raka piersi, np. za pomocą MR, jeśli przebyły napromienianie klatki piersiowej.

Pragnę podziękować wszystkim autorom za cenny współudział w powstaniu tego opracowania.²⁴

Gloria J. Morris, MD, PhD

© 2011, 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from *Seminars in Oncology* 2011;38:705-713 Early-Stage Hodgkin Disease in a 24-Year-Old Woman by Christopher Peters, Eli Glatstein, Julie Vose, Lisa C. Thomas, Gloria J. Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- 1 NCCN Hodgkin Lymphoma. Practice guidelines in oncology, v.2.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf.
- 2 ACS American Cancer Society. Cancer facts & figures 2010. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- 3 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4). Lyon, France: IARC; 2008.
- 4 Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:630-7.
- 5 Advani RH, Hoppe RT, Baer DM, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy in early stage Hodgkin's disease: mature results of the G4 trial. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood* 2009;114:1670.
- 6 Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy *versus* MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27-37.
- 7 Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. 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;25:3495-502.
- 8 Longo D, Glatstein E, Duffey P, et al. Radiation therapy *versus* combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9:906-17.
- 9 Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4634-42.
- 10 Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J, et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004;15:1798-804.
- 11 Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) *versus* ABVD alone for stage I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004;104:3483-9.
- 12 Hodgson DC, Pintlilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol* 2007;25:11-5.
- 13 Anselmo AP, Carboni C, Bellantuono P, et al. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD *vs* MOPP *vs* ABVD/MOPP. *Haematologica* 1990;75:155-8.
- 14 Peters MV, Middlemiss KC. A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1958;79:11-21.
- 15 Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78: 553-61.
- 16 Kaplan HS. Clinical evaluation and radiotherapeutic management of Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. *N Engl J Med* 1968;278:892-9.
- 17 Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881-95.
- 18 Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy *versus* MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:27-37.
- 19 Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-75.
- 20 Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:182-92.
- 21 De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239-46.
- 22 Yahalom J. Does radiotherapy still have a place in Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:117-24.
- 23 Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, et al. Chemotherapy alone *versus* chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16;2:CD007110
- 24 Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52.
- 209 Dorr RT, Alberts DS. Vinca alkaloid skin toxicity: antidote and drug disposition studies in the mouse. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:113-120.
- 210 Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 2007;18:546-550.
- 211 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-397.
- 212 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-591.
- 213 Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-376.
- 214 Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology* 2001;61:129-133.
- 215 Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613.
- 216 Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:550-558.
- 217 Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992;19:458-477.
- 218 Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an *in vitro* study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:300-306.
- 219 Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- 220 Millward MJ, Newell DR, Mummaneni V, et al. Phase I and pharmacokinetic study of a water-soluble etoposide prodrug, etoposide phosphate (BMJ-40481). *Eur J Cancer* 1995;31A:2409-2411.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 32

KOMENTARZ



*Dr n. med. Janusz Meder
Kierownik Oddziału Zachowawczego
Kliniki Nowotworów Układu
Chłonnego,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się około 800-1000 nowych zachorowań rocznie, co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9.

Podstawą optymalnego postępowania jest dokładne ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby, analiza klinicznych i patologicznych czynników rokowniczych oraz wydolności narządów krytycznie wrażliwych na chemioterapię i radioterapię w związku z przyszłym leczeniem (takich jak serce, płuca, nerki i wątroba), a także diagnostyka ewentualnych poważnych chorób współistniejących.

W artykule przedstawiono opinie i obszernie rozważania kilku specjalistów, radioterapeutów i onkologów klinicznych, dotyczące zaleceń dalszego postępowania u 24-letniej chorej z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w stopniu zaawansowania II A, bez współistniejących niekorzystnych czynników rokowniczych, po zastosowaniu już czterech kursów chemioterapii według programu ABVD.

Oczywiście należy przestrzegać zasad leczenia chorych według wiarygodnych rekomendacji opartych na dowodach naukowych i obowiązujących w renomowanych światowych ośrodkach onkologicznych. Jestem jednak zwolennikiem holistycznego i indywidualnego podejścia do każdego chorego z przeanalizowaniem wszystkich istotnych elementów diagnozy, czynników rokowniczych, dotychczasowej reakcji na leczenie, współistniejących schorzeń itp. Leczenie nie polega jedynie na postępowaniu zgodnie z szablonem zaleconym w rekomendacjach (standardach) opracowanych i opublikowanych zwykle przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe lub organizacje onkologiczne. Natomiast kierując się nimi, powinniśmy wprowadzać indywidualne modyfikacje leczenia dostosowane do konkretnego chorego, po czym – opierając się na wynikach etapowych ocen i opiniach wieloosobowego konsylium lekarskiego z udziałem diagnostów, praktykujących lekarzy i patomorfologów – dostosowywać dalsze postępowanie do konkretnej sytuacji klinicz-

nej. Takie podejście jest zresztą wyraźne w przytoczonych opiniach ekspertów, widać bowiem, jak wiele składowych obejmują rozważania decyzyjne lekarza odpowiedzialnego za przebieg całościowego kompleksowego leczenia konkretnego chorego.

Nikt nie może zwolnić lekarza z przeprowadzenia całościowej, indywidualnej analizy klinicznej, po zapoznaniu się ze wszystkimi dostępnymi danymi pochodzącymi z wywiadu chorobowego, badania fizykalnego i badań dodatkowych, a także z życzeniami i oczekiwaniami chorego, poznanymi w trakcie przeprowadzonych z nim rozmów, nierzadko wielokrotnych. Powinna obowiązywać generalna zasada, że lekarz nie leczy nowotworów ani wyników badań, ale chorych na nowotwory, uwzględniając przy tym wszystkie niezbędne elementy kliniczne.

Według najnowszych rekomendacji ESMO u przedstawionej 24-letniej chorej w opisanych uwarunkowaniach klinicznych należało zastosować leczenie skojarzone, złożone z dwóch kursów chemioterapii według programu ABVD, a następnie ograniczonej radioterapii na okolicę pierwotnie zajęte, w dawce całkowitej zmniejszonej do 20 Gy/T. Chora otrzymała już jednak cztery kursy ABVD, można zatem uznać, że przyjęto założenie leczenia radykalnego wyłączną chemioterapią z pominięciem radioterapii, by uniknąć poważnych późnych powikłań napromieniania. Trzeba jednak uwzględnić czas trwania choroby od pojawienia się pierwszych objawów do ustalenia ostatecznego rozpoznania (pierwsza ocena mikroskopowa nie dostarczyła prawidłowego rozpoznania) i wdrożenia chemioterapii, a także to, że po czterech kursach chemioterapii uzyskano niepełną remisję kliniczną w obwodowych węzłach chłonnych, utrzymywały się bowiem przetrwałe ogniska nowotworu w węzłach nadobojczykowych po stronie prawej (w PET/TK były one nieczynne metabolicznie, nie można jednak wykluczyć fałszywie ujemnego wyniku tego badania). Zalecałbym zatem wspólne z chorą rozważenie zastosowania radioterapii ograniczonej do okolic węzłów chłonnych zajętych pierwotnie, w dawce całkowitej wynoszącej 20 Gy/T z zastosowaniem osłony dolnej części śródpiersia po podaniu 15 Gy/T, we frakcjach dziennych 150 cGy/T. Wydaje się, że takie postępowanie pozwoliłoby na wykorzystanie wszystkich atutów skojarzenia chemioterapii z radioterapią w schemacie o możliwie ograniczonej intensywności i wywołującym wyraźnie mniej działań niepożądanych, późnych powikłań i ich następstw dla chorej.

Po takim leczeniu obowiązuje oczywiście ściśle monitorowanie chorej podczas kolejnych badań kontrolnych, zgodnie z zasadami przedstawionymi w artykule przez radioterapeutów i onkologów.