

Ziarnica złośliwa

Redakcja:
Janusz Meder

Zespół autorski:
***Janusz Meder, Anna Dmoszyńska, Jerzy Hołowiecki,
Wiesław W. Jędrzejczak, Kazimierz Kuliczkowski, Renata Maryniak,
Olga Mioduszevska, Jan Walewski, Krzysztof Warzocha***

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	383
Patomorfologia	383
Obraz kliniczny	384
Diagnostyka	385
Badania diagnostyczne	385
Ocena stopnia zaawansowania	386
Różnicowanie	387
Strategia postępowania terapeutycznego	387
Czynniki rokownicze	387
Metody terapeutyczne	388
Leczenie pierwotne	389
Ocena odpowiedzi na leczenie	390
Pierwotne leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania	390
Postępowanie w nietypowych sytuacjach klinicznych	391
Postępowanie w przypadku niepowodzeń leczenia pierwotnego	391
Badania kontrolne po leczeniu	392
Powikłania po leczeniu	393
Programy chemioterapii stosowane w LGR	394
Piśmiennictwo	396

Epidemiologia i etiologia

W Polsce rejestruje się około 800-1 000 nowych zachorowań rocznie (wskaźnik struktury – około 0,7-0,9%) na ziarnicę złośliwą (*Lymphogranulomatosis maligna*; LGR). Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą dla mężczyzn 3,1/100 000 i 1,9/100 000 dla kobiet, natomiast standaryzowane współczynniki umieralności odpowiednio: 1,7 i 0,9.

W krajach wysoko rozwiniętych występują 2 „szczyty” zachorowań: pierwszy między 25-30. rokiem życia i drugi między 50-55. rokiem życia (ostatnio obserwuje się u mężczyzn przesunięcie drugiego „szczytu” na 45-50. rok życia). W krajach nisko rozwiniętych zachorowalność jest niższa oraz brak korelacji z wiekiem chorych i więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.

Etiologia LGR nie jest wyjaśniona. Stwierdzenie obecności cech zapalnych, transformacji blastycznej limfocytów i zaburzeń mechanizmów nadzoru immunologicznego pozwala przypuszczać, że jednym z czynników wyzwalających jest zakażenie wirusem. Rola wirusa Ebsteina-Barr nie została bezpośrednio udowodniona, chociaż jego obecność stwierdzono u około 50% chorych w klasycznych postaciach histopatologicznych LGR (podtyp NS – 15-30% i podtyp MC – 60-70%). Wśród potencjalnych czynników etiologicznych bierze się pod uwagę także inne wirusy, zwłaszcza HTLV-I, HTLV-II, HHV-6 (ludzki wirus *herpes*) i CMV (wirus cytomegalii).

Wskazuje się na predyspozycje genetyczne (związane z genami *BCL-2* i *TP53*) oraz znaczenie czynnika rodzinnego (10-krotnie większe ryzyko zachorowania u rodzeństwa tej samej płci). Ryzyko zachorowania na LGR u bliźniąt jednojajowych jest około 100-krotnie wyższe w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi; u tych ostatnich ryzyko porównywalne jest do stwierdzonego w ogólnej populacji. Poza predyspozycjami genetycznymi wskazuje się na rolę czynnika infekcyjnego lub środowiskowego w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym.

Brak jest jednoznacznych dowodów na większą częstotliwość występowania LGR u osób z zespołem niedoboru immunologicznego w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Wiadomo jednak, że u HIV-dodatnich chorych występują wyższe stopnie zaawansowania LGR z objawami ogólnymi i częstym zajęciem struktur pozalimfatycznych. Wyniki leczenia tych chorych są bardzo złe (całkowita remisja – około 60% chorych, średnie przeżycie – 15 miesięcy).

Do pozawirusowych czynników, które mogą być przyczyną powstawania LGR zaliczane są: promieniowanie jonizujące, immunosupresja, nieprawidłowości w aparacie chromosomalnym lub pierwotne zaburzenia immunologiczne i/lub hormonalne komórek, specyficzne czynniki onkogenne.

Patomorfologia

W badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność atypowych komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, które charakteryzują się aneuploidią. W części przypadków wykazano ich klonalny charakter. Jednojądrzaste komórki Hodgkina oraz wielojądrzaste komórki Reed-Sternberga stanowią zaledwie 0,1-1,0% całej populacji tkanki ziarnicznej i otoczone są komórkami odczynowymi (limfocyty, histocyty, eozynofile, neutrofile, komórki plazmatyczne i fibroblasty).

Wiele danych wskazuje na limfoidalny charakter komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. W komórkach tych wykazano rearanżację genów dla immunoglobulin i genów dla receptora T. Fenotyp immunologiczny tych komórek (Tabela I) przejawia wspólne cechy z aktywowanymi limfocytami i charakterystyczną ich cechą jest obecność antygenu CD 30 (Ki-1), należącego do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF), antygenu CD 25 stanowiącego fragment dla receptora interleukiny 2 (IL-2), a także CD 15 (Leu-M1) i CD 71 (transferyna).

Tabela I. Charakterystyka komórek w zależności od podtypu histologicznego LGR

Typ ziarnicy	Rodzaj komórek	Zwłóknienie	CD 15	CD 30	CD 20	CD 45	EBV w komórkach R-S
Postacie klasyczne	R-S mononuklearne i lakunarne	Często	+	+	+ / -	-	+ w 50%
NLPHD	Limfocyty histiocyty komórki „popcorn”	Rzadko	-	-	+	+	-

Skróty: NLPHD* – chłoniak guzkowy z przewagą limfocytów (ang. – *nodular lymphocyte – predominant Hodgkin’s lymphoma*); R-S – komórki Reed-Sternberga; EBV – wirus Ebsteina-Barr.

* NLPHD – typ wyodrębniony na podstawie cech immunofenotypu; klinicznie podobny do klasycznego chłoniaka ziarniczego bogatego w limfocyty

Podstawą rozpoznania LGR jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub materiału biopsyjnego z nacieczonej ziarniczo tkanki. Niezbędne jest pobranie węzła chłonnego w całości, co pozwala na bardziej miarodajną ocenę mikroskopową. W przypadku zmian zlokalizowanych jedynie w śródpiersiu w celu uzyskania materiału do badania mikroskopowego należy wykonać mediastinoskopię lub biopsję transbronchialną, a przy lokalizacji podejrzanym zmian jedynie w węzłach chłonnych jamy brzusznej wskazana jest laparoscopia.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1997 roku wyróżnia następujące typy histopatologiczne LGR:

1. Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP) +/- rozrost rozlany,
2. Chłoniak Hodgkina klasyczny,
 - bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte-rich*),
 - stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis*; NS): podtyp NS I lub NS II,
 - postać mieszana (ang. *mixed cellularity*; MC),
 - z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocyte-depleted*; LD).

Obraz kliniczny

Klinicznie obserwujemy niebolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, czasem zrastających się w guzowate pakiety, z towarzyszącymi u około 30% chorych objawami ogólnymi ziarnicy. Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony: szyjne (60-80%), pachowe (20-40%) i śródpiersia (70-90%). Rzadziej (10-15%) występuje zajęcie węzłów chłonnych

poniżej przepony (pachwinowe i zaotrzewnowe). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występuje duszność, kaszel i w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej. Rzadko obserwuje się postacie pozawęzłowe (5%).

We wczesnym okresie choroby (I i II stopień zaawansowania) u większości chorych (90%) przejście procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego odbywa się przez ciągłość na przyległe okolice węzłowe. Zwykle dopiero w późniejszym okresie choroby dochodzi do rozsiewu drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych (np. śledziona, wątroba, szpik, kości, ośrodkowy układ nerwowy).

Rokowanie u chorych na LGR zależy od szybkości rozpoznania, określenia zaawansowania i wdrożenia właściwego leczenia. Niezwykle ważne jest działanie lekarzy pierwszego kontaktu u chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi. U około 50% zdrowych osób często wyczuwalne są węzły szyjne, podżuchwowe lub podbródkowe (miękkie, owalne, płaskie, o średnicy nieprzekraczającej 0,5-1 cm) związane z przebytymi zakażeniami w obrębie jamy ustnej i gardła. Węzły o średnicy powyżej 1cm, które nie zmniejszają się i nie ustępują w okresie 2-3 tygodni po leczeniu przeciwzapalnym, należy pobrać do badania histopatologicznego. Prowadzenie dłuższej obserwacji i leczenie takich chorych często zmienianymi sulfonamidami lub antybiotykami jest błędem, ponieważ opóźnia wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia oraz zmniejsza szansę na całkowite wyleczenie.

Diagnostyka

Podstawą optymalnego postępowania w LGR jest ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania oraz analiza klinicznych i patologicznych czynników rokowniczych, a także ocena wydolności narządów promienio- i chemiowrażliwych oraz diagnostyka ewentualnych chorób towarzyszących.

Badania diagnostyczne

Zestaw badań powinien obejmować:

- dokładny wywiad ze szczególnym uwzględnieniem szybkości narastania objawów choroby i obecności objawów ogólnych ziarnicy oraz u kobiet wywiad ginekologiczny (w tym, informacje o stosowanej antykoncepcji),
- pomiar ciężaru ciała i wzrostu oraz ocena stanu sprawności (skala Karnofsky'go),
- dokładne badanie przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na obwodowe węzły chłonne (zajęte okolice i pomiar wielkości węzłów), skórę i tkankę podskórną oraz wątrobę i śledzionę,
- badanie laryngologiczne łącznie z oceną jamy nosowej i gardła,
- konsultację stomatologiczną (leczenie zachowawcze ogniskowych zmian zapalnych i ekstrakcje w przypadku nasilonej próchnicy; sanacja uzębienia powinna być przeprowadzona na 10-14 dni przed wdrożeniem radio i/lub chemioterapii),
- badania laboratoryjne krwi i moczu (morfologia krwi z rozmazem i wskaźnik OB, test w kierunku HIV, białko C-reaktywne, białko całkowite i albuminy, dehydrogenaza mleczanowa, transaminazy, fosfataza zasadowa, glukoza, mocznik, kreatynina, bilirubina, elektrolity oraz w miarę możliwości, poziom miedzi i β 2-mikroglobulin),
- badania hormonalne: FT3, FT4 lub T3, T4 i TSH (chorzy napromieniani na okolicę szyi) i FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron (młodzi chorzy w wieku reprodukcyjnym),

- badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w dwu projekcjach z pomiarem współczynnika MTR (ang. *mediastinum-thoracic ratio*) na poziomie kręgów Th₅-Th₆ w pozycji stojącej oraz RTG jamy nosowej i gardła (odpowiada największemu poprzecznemu wymiarowi guza śródpiersia w stosunku do największego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej mierzonemu od wewnętrznych krawędzi żeber),
- tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- ultrasonografię (USG) jamy brzusznej,
- trepanobiopsję szpiku z talerza biodrowego igłą Jamshidi lub Westerman-Jansena (z minimalną długością kostki 2 cm); w celu zwiększenia czułości badania zaleca się biopsję obustronną,
- scyntyografię kości,
- badania wydolności serca (elektrokardiografia i echokardiografia z oceną frakcji wyrzutowej w spoczynku),
- badanie wydolności płuc (spirometria),
- badania immunohistochemiczne materiału biopsyjnego oraz dodatkowo weryfikację wątpliwych zmian węzłowych w badaniu przedmiotowym lub USG.

Inne badania (badanie magnetycznym rezonansem, scyntygrafia galem lub tomografia pozytronowa, biopsja wątroby, RTG przewodu pokarmowego, badanie neurologiczne, badanie USG szyi) i ocena ankietowa jakości leczenia wykonywane są ze wskazań indywidualnych oraz w ramach badań klinicznych. U młodych mężczyzn można rozważyć pobranie i zamrożenie nasienia przed rozpoczęciem chemioterapii.

Ocena stopnia zaawansowania

Stopień klinicznego zaawansowania (ang. *clinical stage*; CS) należy określić na podstawie kryteriów klasyfikacji z Ann Arbor (Tabela II).

Tabela II. Klasyfikacja zaawansowania ziarnicy złośliwej (Ann Arbor, 1971)

CS I	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozawęzłowego (IE)
CS II	zajęcie dwu lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i jednej lub więcej grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (IIE)
CS III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu, pozalimfatycznego (IIIE) lub zajęcie śledziony (IIIS), lub zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony (IIISE)
CS IV	rozsiane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych
Uwaga: zajęcie szpiku lub wątroby oznacza zawsze CS IV	

Klasyfikacja z Ann Arbor uwzględnia również występowanie objawów ogólnych ziarnicy przez dodanie do ustalonego stopnia zaawansowania liter A lub B (objawy ogólne obecne – B, objawy ogólne nieobecne – A). Do objawów ogólnych zaliczamy: niewyjaśnioną utratę wagi ciała powyżej 10% należnej wagi w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, niewyjaśnioną gorączką z temperaturą 38°C lub wyższą i zlewne poty nocne (występujące głównie w nocy). Występowania świądu skóry nie jest obecnie zaliczane do objawów ogólnych (świąd skóry jest jednak istotny, ponieważ często jest wczesnym objawem choroby bardziej zaawansowanej lub wznowy ziarnicy).

Dodatkowo, w zapisie CS umieszcza się liczbę zajętych okolic anatomicznych oraz następujące oznaczenia (według wytycznych międzynarodowej konferencji w Cotswolds w 1989 roku):

- symbol „X” w przypadkach występowania masywnych (ang. *bulky disease*) zmian węzłowych (np. guz śródpiersia o współczynniku MTR $> 1/3$ – zmiany zajmujące więcej niż $1/3$ szerokości klatki piersiowej mierzonej na poziomie TH5-TH6 lub powyżej 7,5cm w TK klatki piersiowej lub masa węzłowa innych okolic w największym swym wymiarze 10 lub więcej cm),
- symbole oznaczające zajęcie narządów (po wykonaniu badań histologicznych) – M+ (szpik), H+ (wątroba), S+ (śledziona), N+ (węzły chłonne zaotrzewnowe), L+ (płuco), P+ (opłucna), O+ (kości), D+ (skóra),

Ustalenia konferencji w Cotswolds zalecają poza tym:

- konieczność potwierdzenia zajęcia wątroby i/lub śledziony dwiema metodami obrazowania (badania czynnościowe wątroby nie mają obecnie żadnego znaczenia),
- wprowadzenie oznaczenia „CR-u” (ang. *unconfirmed* lub *uncertain complete remission*) w przypadkach trudności w jednoznacznym stwierdzeniu całkowitej remisji na podstawie dostępnych metod diagnostycznych (np. zmian rezydualnych w śródpiersiu po przebytych leczeniu radykalnym; w diagnostyce takich wątpliwych zmian mogą być pomocne badanie scyntygraficzne galem-67 lub emisyjna tomografia pozytronowa),
- przeprowadzenie oceny zmian rezydualnych w klatce piersiowej oraz w innej lokalizacji za pomocą jednej z wymienionych metod według następujących kryteriów (o ile możliwe, zawsze wskazana weryfikacja mikroskopowa zmian o średnicy powyżej 1 cm za pomocą BAC):
- regresja zmiany do średnicy poniżej 1cm → CR,
- regresja zmiany przynajmniej o 75% → CR-u,
- regresja zmiany poniżej 75% → PR.

Różnicowanie

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić: inne nowotwory układu chłonnego, ostrą białaczkę limfoblastyczną i przewlekłą białaczkę limfocytową, mononukleozę zakaźną, toksoplazmozę, sarkoidozę, gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych, chorobę kociego pazura, toczeń rumieniowaty trzewny, limfadenopatie po lekach przeciwpadaczkowych, kiłę wtórną, zakażenie *Pasteurella pseudotuberculosis* (węzły krezki).

Strategia postępowania terapeutycznego

Czynniki rokownicze

Postępowanie powinno być oparte na ocenie niekorzystnych czynników rokowniczych, do których zaliczane są:

- rozległe zmiany w śródpiersiu o średnicy przekraczającej $1/3$ wymiaru poprzecznego klatki piersiowej w RTG (ang. *mediastinal-mass ratio*; MMR) lub powyżej 7,5cm w badaniu TK,
- występowanie objawów ogólnych (cecha „B”),
- zajęcie trzech lub więcej okolic anatomicznych,
- miano OB powyżej 50 w przypadku braku objawów ogólnych ziarnicy lub powyżej 30 przy współistnieniu objawów ogólnych,
- lokalizacja pozalimfatyczna (cecha „E”),

- wiek 50 lat lub powyżej,
- płeć męska,

W stopniach zaawansowania II–IV stosowane są również tzw. międzynarodowe czynniki prognostyczne (ang. *International Prognostic Factors Project; IPFP*):

- poziom albumin poniżej 4,0 mg/ dL,
- poziom hemoglobiny poniżej 10,5 mg/ dL,
- płeć męska,
- zaawansowanie w stopniu IV,
- wiek 45 lat lub powyżej,
- leukocytoza 15.000/ μ L lub powyżej,
- limfocytopenia poniżej 600/ μ L lub poniżej 8%.

Grupy badawcze EORTC/GELA oraz GHSG proponują podział chorych na LGR w zależności od stopnia zaawansowania i rokowania (z uwzględnieniem czterech głównych czynników rokowniczych), który przedstawia Tabela III.

Tabela III. Podział chorych na LGR zależnie od zaawansowania choroby i czynników rokowniczych według EORTC/GELA i GHSG

Grupa chorych	EORTC/GELA Czynniki ryzyka (RF)	GHSG Czynniki ryzyka (RF)
	A-śródpiersie > 1/3 B-wiek \geq 50 lat C-OB \geq 50 gdy „A” \geq 30 gdy „B” D-zajęcie \geq 4 okolic	A-śródpiersie > 1/3 B-„E” (postać pozalimfatyczna) C-OB \geq 50 gdy „A” \geq 30 gdy „B” D-zajęcie \geq 3 okolic
LP	NLPHD, powyżej przepony CS I-II	NLPHD CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie dobre	CS I-II, powyżej przepony RF nieobecne	CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS I-II powyżej przepony RF \geq 1	CS I-II, RF \geq 1 CS II B, RF: C i D
Wyższe stopnie zaawansowania	CS III-IV	CS II B, RF: A i B CS III-IV

Skróty: EORTC/GELA – European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte; GHSG – German Hodgkins Lymphoma Study Group; CS – stopień kliniczny (ang. *clinical stage*); RF – czynnik ryzyka (ang. *risk factor*); „A” – objawy ogólne nieobecne; „B” – obecne objawy ogólne;

Metody terapeutyczne

Radykalna radioterapia – metoda z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania (CS I-II) bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Stosowana jest technika wielkopolaowa z zastosowaniem tzw. pola płaszczowego (ang. *mantle field*), obejmującego struktury limfatyczne powyżej przepony i/lub pola „odwróconego Y” względnie ich modyfikacji. Napromienianie prowadzone jest w warunkach terapii megawoltowej.

Radykalna chemioterapia – metoda z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (CS III-IV). Podstawowym programem jest schemat ABVD lub MOPP/ABV (u chorych w podeszłym wieku z obciążeniami układu krążeniowo-oddechowego – ewentualnie MOPP). W programach drugiego rzutu mają zastosowanie: ratunkowe programy chemioterapii konwencjonalnej (np. VAPEC-B, EVA, CN₃OP, CEP, CEVD, DHAP, ES-HAP, MIME). Kwalifikacja do radykalnej chemioterapii nie wyklucza możliwości zastosowania radioterapii, jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji po chemioterapii.

Leczenie skojarzone – stosowane w grupie chorych we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Leczenie pierwotne

Wytuczne dotyczące leczenia pierwotnego LGR w praktyce klinicznej (poza zakresem badań klinicznych) przedstawia Tabela IV.

Tabela IV. Leczenie chorych na LGR w ramach praktyki klinicznej

Grupa chorych	Stopień zaawansowania	Sposób postępowania
Postać LP	CS IA Bez niekorzystnych czynników rokowniczych	IF RTH (30 Gy/T)
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie korzystne	CSI – II Bez niekorzystnych czynników rokowniczych	EF RTH (30-36 Gy/T) 4-6 { ABVD MOPP/ABV EBVP VBM } + IF RTH (20-36 Gy/T)
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS IA/B – IIA Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych	4-6 { ABVD MOPP/ABV Stanford V } + IF RTH (20-36 Gy/T)
Późne stadium Choroba zaawansowana	CS IIB – obecność niekorzystnych czynników rokowniczych CS IIIA/B CS IVA/B	6-8 { ABVD MOPP/ABV BEACOPP CHLVPP/EVA } + IF RTH* (20-36 Gy/T)

Skróty: CS – stopień zaawansowania klinicznego; A – ogólne objawy nieobecne; B – ogólne objawy obecne; EF RTH – radioterapia techniką wielkopolową; IF RTH – radioterapia techniką pól rozdzielonych na zmiany rezydualne lub pierwotnie dużej masy chorobowej; skróty programów chemioterapii – przedstawione na końcu rozdziału.

* RTH jedynie na okolice pierwotnie dużych zmian i/lub na zmiany resztkowe po chemioterapii.

Uwaga: Przedstawione opcjonalne programy chemioterapii powinny być wykorzystywane zależnie od doświadczenia ośrodka z zastrzeżeniem, że nadal standardem jest program ABVD. Programy: Stanford V, CHLVPP/EVA i BEACOPP (szczególnie w dawkach podwyższonych) nadal są przedmiotem kontrolowanych doświadczeń klinicznych.

Ocena odpowiedzi na leczenie

- Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona:
- po 4 kursach chemioterapii,
 - po ostatnim kursie chemioterapii i po radioterapii.

Pierwotne leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

CS IA (bez niekorzystnych czynników rokowniczych)

- a) ograniczone zajęcie węzłów chłonnych górnego piętra szyi powyżej poziomu górnego brzegu chrząstki tarczowatej:
- pole napromieniania ograniczone do obu okolic szyjno-nadobojczykowych; technika dwu pól przeciwległych AP/PA; dawka całkowita 40-44 Gy/guz (30-36 Gy/T w przypadku kojarzenia z chemioterapią i stosowanie do sytuacji klinicznej); frakcjonowanie konwencjonalne 2 Gy dziennie, 5 x w tygodniu,
- b) ograniczone zajęcie jednej okolicy pachwinowej:
- pole płaszczowe podprzeponowe (ang. *inverted Y*); technika dwóch pól przeciwległych AP/PA; dawka całkowita 30-35 Gy/guz; frakcjonowanie konwencjonalne 1,5-1,8 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu; w drugim etapie leczenia podwyższenie dawki (ang. *boost*) na pierwotnie zajętej pachwinę 5-10 Gy/guz do łącznej dawki na tę okolicę 40-45 Gy/guz z frakcjonowaniem konwencjonalnym 2 Gy dziennie 5 dni w tygodniu.

CS I (inne niż powyżej) i CS II (bez niekorzystnych czynników rokowniczych)

- a) zmiany nadprzeponowe bez zajęcia lewej okolicy szyjno-nadobojczykowej i węzłów śródpiersia:
- pole płaszczowe górne; technika wielkopolowa – 2 pola przeciwległe AP/PA; dawka całkowita 40 Gy + *boost* 5-10 Gy na okolice pierwotnie zajęte; frakcjonowanie konwencjonalne 1,5-1,8 Gy dziennie 5 razy w tygodniu (napromienianie pola płaszczowego górnego w wyżej podanych dawkach stanowi całość leczenia),
- b) zmiany nadprzeponowe z zajęciem lewej okolicy szyjno-nadobojczykowej i/lub węzłów śródpiersia:
- technika wielkopolowa; subtotalne napromienianie układu chłonnego w dwu etapach:
Etap I: pole płaszczowe górne w dawkach jak w punkcie a
Etap II: pole obejmujące węzły okołaortalne do poziomu kręgu L4-L5 i śledzionę; dawka całkowita 40 Gy/guz; frakcjonowanie konwencjonalne 1,6-2,0 Gy dziennie,
- c) zmiany podprzeponowe:
- technika wielkopolowa – 2 pola przeciwległe AP/PA; pole płaszczowe dolne; dawka 40 Gy/guz + *boost* na okolice pierwotnie zajęte 5-10 Gy; frakcjonowanie konwencjonalne 1,5-1,8 Gy dziennie 5 dni w tygodniu; w przypadkach zajęcia węzłów okołaortalnych i/lub śledziony w II etapie napromienianie węzłów śródpiersia i lewej okolicy nadobojczykowej do dawki 40 Gy frakcjonowaniem konwencjonalnym.

CS III-IV

Program ABVD nadal pozostaje standardem w leczeniu zaawansowanej LGR (5-letnie przeżycia bezobjawowe 60-70%). Program MOPP i jego modyfikacje dają porównywane wyniki (60-80% całkowitych remisji, 70-80% przeżyć 5-letnich i około 50% trwałych wyleczeń). Główną wadą programu MOPP stanowią powikłania późne (ryzyko ostrych białaczek szpikowych i trwałej bezpłodności ze względu na uszkodzenia gonad).

Badania kliniczne schematów naprzemiennych (MOPP/ABVD) lub hybrydowych (MOPP/ABV), uzasadnione wysoką aktywnością programów MOPP i ABVD oraz odmiennym profilem toksyczności poszczególnych leków przyniosły następujące wyniki:

- podobna skuteczność programów ABVD i MOPP/ABVD,
- większa skuteczność programów ABVD i MOPP/ABVD niż MOPP,
- lepsza tolerancja (powikłania wczesne i późne) programu ABVD w porównaniu do MOPP/ABVD.

Głównym problemem związanym ze stosowaniem programu ABVD pozostaje pneumo- i kardiotoxyczność (szczególnie u dzieci i młodzieży oraz we wszystkich przypadkach w razie ich kojarzenia z radioterapią klatki piersiowej).

Postępowanie w nietypowych sytuacjach klinicznych

W szczególnych sytuacjach może być konieczne wdrożenie ze wskazań życiowych leczenia przed ukończeniem badań diagnostycznych. Takimi sytuacjami mogą być:

- niezwykle gwałtowna dynamika ziarnicy,
- zespół żyły głównej górnej,
- ucisk na rdzeń kręgowy,
- ucisk na drogi oddechowe ze znaczną dusznością,
- zamknięcie moczowodu,

Indywidualizacja postępowania może być konieczna w następujących przypadkach:

- oporność na leczenie (częste w typie NS II),
- występowanie wczesnych powikłań radio- lub chemioterapii w nasileniu uniemożliwiającym prowadzenie leczenia zgodnie z protokołem,
- współistnienie innych chorób (przeciwwskazania do stosowania leczenia według przyjętego programu),
- współistnienie ciąży (pełna indywidualizacja postępowania zależnie od trymestru ciąży i doświadczenia ośrodka leczącego).

Postępowanie w przypadku niepowodzeń leczenia pierwotnego

Niepowodzenie leczenia oznacza pierwotną progresję choroby (10% wszystkich niepowodzeń – chorzy nigdy nieosiągający całkowitej remisji), wczesny nawrót w okresie 12 miesięcy od całkowitej remisji (15% niepowodzeń) lub późny nawrót po okresie 12 miesięcy od remisji całkowitej (15% niepowodzeń). W przypadkach pierwotnej progresji przeżycia chorych po zastosowaniu konwencjonalnej chemioterapii drugiej linii nie są dłuższe niż 8 lat. Dla chorych z nawrotem wczesnym i późnym całkowite przeżycia 20-letnie wynoszą odpowiednio 11 i 20%. W przypadku nawrotu po radioterapii w I-II stopniu zaawansowania przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50-70%.

Większość nawrotów (80-90%) ma miejsce w ciągu pierwszych 3-5 lat po leczeniu pierwotnym. W przypadku podejrzenia nawrotu konieczna jest weryfikacja histologiczna i ponowna ocena stopnia zaawansowania. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego szczególnie w przypadkach pierwszego nawrotu. W wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia, szczególnie przy użyciu dostępnych obecnie programów chemioterapii wysokodawkowanej z następowym przeszczepem komórek macierzystych szpiku. Zastosowanie może mieć radioterapia bądź chemioterapia w oparciu o programy niewykorzystane w pierwotnym leczeniu stosownie do doświadczeń własnych

ośrodka. Praktycznie brak jest kontrolowanych doświadczeń klinicznych, w których porównywano by skuteczność różnych konwencjonalnych programów chemioterapii ratunkowej.

Planując leczenie drugiej linii należy uwzględnić następujące czynniki prognostyczne: rodzaj pierwotnego leczenia, wiek chorego, miejsce i wielkość nawrotu, obecność objawów ogólnych oraz czas trwania pierwszej remisji.

W przypadkach oporności pierwotnej lub nawrotu wczesnego, co z góry sugeruje oporność na dawki konwencjonalne cytostatyków, konieczne jest rozważenie zastosowania chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych szpiku (HD-CTH+ASCT). Praktycznie brak jest obecnie perspektywicznych kontrolowanych doświadczeń klinicznych, z których można wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat wyższości HD-CTH+ASCT nad postępowaniem konwencjonalnym w przypadkach oporności lub nawrotu ziarnicy. Śmiertelność okołotransplantacyjna wynosi około 5%. Z dostępnych danych literaturowych wynika, że odsetek przeżyć pacjentów bez objawów choroby po HD-CTH+ASCT wynosi 30-70% w okresie długoletniej obserwacji. Kwalifikując chorych do tej niekonwencjonalnej procedury, należy uwzględnić niekorzystne czynniki rokownicze (wiek, chemiooporność na dotychczasowe programy konwencjonalne, stan zaawansowania choroby, niska sprawność w skali Karnofsky'go, pozalimfatyczna lokalizacja nawrotu, płeć żeńska, wysokie miano LDH, oraz niepowodzenia leczenia dwóch kolejnych programów chemioterapii konwencjonalnej). Ważnym parametrem wpływającym na końcowe wyniki takiego leczenia jest wykazanie przynajmniej częściowej chemiowrażliwości na chemioterapię konwencjonalną drugiej linii przed HD-CTH+ASCT. Stosowanie alloprzeszczepów komórek macierzystych szpiku nie jest wskazane w związku z wysokim odsetkiem śmiertelności związanej z leczeniem (do 75%).

Rekomendacje odnośnie sposobu postępowania w pierwotnej oporności na leczenie i w nawrotach ziarnicy złośliwej przedstawiono w Tabeli V.

Tabela V. Postępowanie w przypadku pierwotnej oporności LGR na leczenie i w nawrotach

Sytuacja kliniczna	Zalecany sposób postępowania
Nawrót po radioterapii radykalnej	Chemioterapia konwencjonalna
Nawrót miejscowy, ograniczony, dotyczący węzłów chłonnych; choroby CSI-II bez objawów ogólnych i bez uprzednio stosowanej radioterapii	Radioterapia ratunkowa
Pierwotna progresja Oporność na leczenie pierwszej linii	HD-CTH+ASCT
Wznowa wczesna	HD-CTH+ASCT
Wznowa późna	HD-CTH+ASCT

Badania kontrolne po leczeniu

Wczesne wykrycie nawrotu LGR daje duże szanse zastosowania skutecznego leczenia. Z tego względu konieczna jest ścisła obserwacja według poniższego schematu:

- pierwszy rok po leczeniu: badania w 1, 2, 4, 6, 9 i 12 miesiącu,
- do końca drugiego roku: badania co 4 miesiące,
- 3-5 lat: badania co 6 miesięcy,

- powyżej 5 lat: badania co 12 miesięcy,
- powyżej 10 lat: badania co 2 lata.

Zakres badań dodatkowych w trakcie obserwacji po leczeniu przedstawia Tabela VI.

Tabela VI. Badania dodatkowe w ramach obserwacji po leczeniu

Badania i adnotacje	Pierwszy rok						Drugi rok		Do pięciu lat/dalej				
	miesiące po leczeniu						12	16	18	20	24	co 6	co 12.
	1	2	3	4	6	9	12	16	18	20	24	co 6	co 12.
Waga, objawy ogólne, wydolność w skali 0-4	x	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x
nauka – praca – renta powikłania po leczeniu													
Morfologia, OB, rozmaz, miedź, mocz													
AP/GOT/GGTP/LDH, bilirubina, mocznik, kreatynina, proteinogram	x	x		x	x	x	x	x		x	x	x	x
RTG/KT klatki piersiowej (wskazania indywidualne)	x		x	x	x	x	x		x	x		co rok	
USG jamy brzusznej	x		x	x	x	x	x		x	x		co rok	
KT jamy brzusznej (gdy było dodatkowo wyjściowo)		x	dalsze wg wskazań indywidualnych										
Serce, płuca, tarczyca, gonady	x		x		x		x		x		x	co rok	
Ocena jakości życia	x	x		x	x	x	x	x		x	x	co rok	

Uwaga: Analiza spermy – 1 rok po zakończeniu leczenia i w przypadku wyniku – $\leq 20 \times 10^6/\mu\text{l}$ powtórzenie badań w 2, 5 i 10 lat po leczeniu.

U kobiet miesięczkujących podczas radioterapii śródpiersia (szczególnie poniżej 25 roku życia w czasie napromieniania – podczas każdej wizyty dokładne badanie kliniczne piersi, a po 40 roku życia raz w roku mammografia).

Powikłania po leczeniu

W następstwie leczenia LGR mogą występować typowe powikłania wczesne oraz następujące powikłania późne potencjalnie zagrażające życiu lub powodujące poważne niewydolności układowe:

- indukowane nowotwory wtórne (ostre białaczki, chłoniaki nieziarnicze o wysokim stopniu złośliwości, guzy lite – najczęściej rak piersi i płuca),

- sepsa bakteryjna po splenektomii lub napromienianiu śledziony,
- uszkodzenia mięśnia sercowego po radioterapii i antracyklinach,
- zwłóknienia płuc po radioterapii i bleomycynie,
- sterylizacja (zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet),
- zaburzenia wzrostu dzieci i młodzieży,
- oportunistyczne infekcje,
- problemy psychologiczne,
- niedoczynność tarczycy,
- przejściowe i odwracalne zaburzenia neurologiczne (np. zespół Lhermitta) po napromienianiu techniką płaszczową,
- przewlekłe zaburzenia czynności limfocytów.

Programy chemioterapii stosowane w LGR

ABVD

- dokсорubicyna 25 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
 - bleomycyna 10 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
 - winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
 - dakarbazyna 375 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
- rytm – 28 dni

MOPP/ABV

- chlormetyna 6 mg/m² *iv* dzień 1
 - winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *iv* dzień 1
 - prokarbazyna 100 mg/m² *po* dzień 1-7
 - prednizon 40 mg/m² *po* dzień 1-14
 - dokсорubicyna 35 mg/m² *iv* dzień 8
 - bleomycyna 10 mg/m² *iv* lub *im* dzień 8
 - winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 8
- rytm – 28 dni

MOPP

- chlormetyna 6 mg/m² *iv* dzień 1
 - winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *iv* dzień 1
 - prokarbazyna 100 mg/m² *po* dzień 1-7
 - prednizon 40 mg/m² *po* dzień 1-14
- rytm – 28 dni (przerwa bez leków – dzień 15-28)

VAPEC-B

- dokсорubicyna (A) 35 mg/m² *iv* tydzień 1, 3, 5, 7, 9, 11
- cyklofosamid (C) 350 mg/m² *iv* tydzień 1, 5, 9
- etopozyd (E) 100 mg/m² x 5 *po* tydzień 3, 7, 11
- winkrystyna (V) 1,4 mg/m² *iv* tydzień 2, 4, 6, 8, 10
- bleomycyna (B) 10 mg/m² *im* lub *iv* tydzień 2, 6, 10
- prednizon (P) 50 mg/dziennie *po* tydzień 1-5
25 mg/dziennie *po* tydzień 6-11
tydzień 12 – stopniowe odstawianie

Uwaga: bez hematologicznych czynników wzrostu redukcja dawek konieczna w 50% przypadków

Schemat: tydzień:	1	2	3	4
	AC	VB	AE	V
	P			

EVA

- etopozyd 100 mg/m² *iv* dzień 1-3
 - winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 1
 - doksorubicyna 50 mg/m² *iv* dzień 1
- rytm – 28 dni

CN₃OP

- cyklofosfamid 800 mg/m² *iv* dzień 1
 - winkrystyna 2 mg *iv* dzień 1
 - mitoksantron 6 mg/m² *iv* dzień 1, 2, 3
 - prednizon 100 mg *po* dzień 1, 2, 3, 4, 5
- rytm – 21 dni (planowana liczba kursów – 6 lub 2 kursy po uzyskaniu całkowitej remisji; leczenie należy przerwać, jeśli w jego trakcie wystąpi progresja choroby lub jeśli po 2 kursach leczenia nie uzyska się odpowiedzi; u chorych z częściową remisją po 6 kursach – dodatkowe 2 kursy leczenia; działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu – odroczenie kolejnego kursu leczenia do czasu ich ustąpienia).

Inne programy chemioterapii do indywidualnego rozważenia w oparciu o aktualne doniesienia literaturowe i doświadczenia własne ośrodka:

BEACOPP

- cyklofosfamid 650 mg/m² *iv* dzień 1
 - doksorubicyna 25 mg/m² *iv* dzień 1
 - winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *iv* dzień 8
 - bleomycyna 10 mg/m² *iv/im* dzień 8
 - etopozyd 100 mg/m² *iv* dzień 1 do 3
 - prokarbazyna 100 mg/m² *po* dzień 1-7
 - prednizon 40 mg/m² *po* dzień 1-14
- rytm – 21 dni

EBVP

- epirubicyna 70 mg/m² *iv* dzień 1
 - bleomycyna 10 mg/m² *iv* lub *im* dzień 1
 - winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 1
 - prednizon 40 mg/m² *po* dzień 1-5
- rytm – 21 dni

STANFORD V

- doksorubicyna 25 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
- winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 1 i 15
- chlormetyna 6 mg/m² *iv* dzień 1
- winkrystyna 1,4 mg/m² *iv* dzień 8 i 22
- bleomycyna 5 mg/m² *iv* dzień 8 i 22

- etopozyd 60 mg/m² *iv* dzień 15 i 16
 - prednizon 40 mg/m² *iv* co drugi dzień przez 10 tygodni, następnie stopniowo odstawiać
- rytm – 28 dni (3 kursy z następową radioterapią na zmiany pierwotne o średnicy powyżej 5 cm)

CLOPP/EVA

- winkrystyna 1,4 mg/m² *iv* dzień 1 (chorzy powyżej 60 roku życia – dawka ograniczona do 2 mg)
 - etopozyd* 75 mg/m² *po* dzień 1-5 (zaokrąglenie dawek dobowych do najbliższych 50 mg)
 - chlorambucyl 6 mg/m² *po* dzień 1-7
 - prokarbazyna 90 mg/m² *po* dzień 1-7
 - prednizon 50 mg *po* dzień 1-7 (dawka stała)
 - doksorubicyna 50 mg/m² *iv* dzień 8
 - winblastyna 6 mg/m² *iv* dzień 8
- rytm – 28 dni

* dawka etopozydu może być podwyższona w następnych kursach do 100 mg/m² w przypadku toksyczności pierwszego kursu nie większej niż I°; dawka – obliczona dawka całkowita i podzielona na 5 dni.

Piśmiennictwo

- Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's Disease. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001: 2339-2387.
- Mauch MP, Armitage JO, Diehl V i wsp. Hodgkin's Disease. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 1999.
- Hoppe RT. Hodgkin's Disease. W: Perez CA, Brady LW (red.). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (wyd. 3). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998: 1963-1986.
- Meder J, Siedlecki P. Ziarnica złośliwa. W: Kułakowski A, Towpik E. *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów* (wyd. 2). Wydawnictwo PFESO, Warszawa 1997.