

Agnieszka Wziątek

**Wpływ wybranych metod terapeutycznych na
wyniki leczenia chłoniaka Hodgkina u dzieci i
młodzieży oraz wystąpienie odległych powikłań**

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Instytut Pediatrii

Poznań 2021

*Serdeczne podziękowania
kieruję do mojego Promotora,
Pani prof. dr hab. n.med. Katarzyny Derwich,
za przyjaźń, czas i cenne uwagi.*

*Dziękuję mojej Rodzinie za pomoc w
najcięższych momentach i wiarę, że dam radę.*

*Dziękuję Wojtkowi za czas i pomoc przy
opracowaniach statystycznych.*

*Pracę doktorską dedykuję mojej ś.p. MAMIE, która
byłaby ze mnie bardzo dumna. Przepraszam, że nie
zdążyłam.*

Spis treści

Spis treści.....	5
Spis rycin	7
Spis tabel.....	8
Spis skrótów.....	10
1. Wstęp.....	14
1.1. Wprowadzenie.....	14
1.2. Chłoniak Hodgkina	15
1.2.1. Rys historyczny	15
1.2.2. Etiopatologia	17
1.2.3. Objawy kliniczne	17
1.2.4. Klasyfikacja histopatologiczna chłoniaka Hodgkina	18
1.2.5. Określenie stopnia zaawansowania choroby.....	21
1.2.6. Leczenie i rokowanie	23
1.3. Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego i ich przyczyny	24
1.3.1. Leki cytostatyczne.....	25
1.3.2. Radioterapia	26
1.3.3. Wtórne nowotwory.....	27
1.3.4. Kardi toksyczność	29
1.3.5. Powikłania płucne	30
1.3.6. Powikłania endokrynne	31
1.3.7. Późna śmiertelność.....	35
2. Cele pracy	37
3. Pacjenci i metody	38
3.1. Charakterystyka pacjentów.....	38
3.1.1. Charakterystyka pacjentów leczonych Protokołem HD-97 oraz Protokołem EuroNet-PHL-C1	38
3.2. Leczenie oraz kwalifikacja do grup terapeutycznych	41
3.3. Metody badań.....	58
3.3.1. Baza danych	58
3.3.2. Metody statystyczne.....	58
3.3.3. Ocena stanu zdrowia	60
3.3.4. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	63
4. Wyniki.....	64
4.1. Wyniki leczenia oraz niekorzystne zdarzenia.....	64
4.1.1. Transplantacja szpiku kostnego	71
4.1.2. Radioterapia	73
4.1.3. Zgony pacjentów	77
4.1.4. Guzy resztkowe	79
4.2. Ocena powikłań leczenia	81
4.2.1. Wtórne nowotwory.....	82
4.2.2. Powikłania kardiologiczne	83
4.2.3. Powikłania endokrynologiczne	84

4.2.4. Powikłania pulmonologiczne	94
4.2.5. Powikłania neurologiczne.....	94
4.2.6. Zaburzenia kostne.....	94
5. Dyskusja	95
6. Wnioski.....	112
7. Streszczenie	113
8. Summary	117
Piśmiennictwo	120

Spis rycin

Rycina 1. Typ stwardnienia guzkowego (NS)	19
Rycina 2. Typ mieszanokomórkowy (MC)	19
Rycina 3. Typ ubogokomórkowy (LD)	20
Rycina 4. Typ bogaty w limfocyty (LR-cHL)	20
Rycina 5. Typ z przewagą limfocytów (LP).....	21
Rycina 6. Limfatyczne regiony dla ustalenia stopnia zaawansowania w chorobie Hodgkina (165).	42
Rycina 7. OB momencie rozpoznania u pacjentów leczonych wg Programu HD-97.	43
Rycina 8. Protokół leczenia EuroNet-PHL-C1	50
Rycina 9. OB w momencie rozpoznania u pacjentów leczonych wg Programu EuroNet- PHL-C1.	51
Rycina 10. Schemat postępowania u pacjentów z progresją oraz wznową chłoniaka Hodgkina.....	57
Rycina 11. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla wszystkich pacjentów.	66
Rycina 12. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla grupy A oraz grupy B (p=0.78).	66
Rycina 13. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 (p=0.49).	67
Rycina 14. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 TG1, TG2, TG3 w grupie A (p=0.32).	68
Rycina 15. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 w grupie (p=0.49).	68
Rycina 16. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy (pRFS) w zależności od protokołu terapeutycznego (grupa A oraz grupa B) (p=0.75).	69
Rycina 17. Prawdopodobieństwo braku progresji (pPFS) w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (grupa A i grupa B) (p=0.76).	69
Rycina 18. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (p=0.45).	70
Rycina 19. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego (p=0.092).	71
Rycina 20. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia (pOS) dla grup pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego oraz u pacjentów bez przeszczepienia szpiku kostnego (p=0.12).	73
Rycina 21. 5-letni pOS pacjentów, u których przeprowadzono radioterapię oraz pOS pacjentów bez radioterapii (p=0.8).	75
Rycina 22. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności zastosowanej radioterapii (p=0.037).	76
Rycina 23. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy (pRFS) w zależności od zastosowania radioterapii (p=0.18).	77

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wieku dziecięcego wg ICCC oraz standaryzowany współczynnik zachorowalności na 1mln dzieci w Polsce.	15
Tabela 2. Pięciopunktowa skala Deauville w badaniu PET-CT.	22
Tabela 3. Stopień zaawansowania chłoniaka Hodgkina wg klasyfikacji z Cotswold.	22
Tabela 4. Późne powikłania cytostatyków stosowanych w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz mechanizm ich działania.	26
Tabela 5. Odległe powikłania po napromienianiu w zależności od dawki całkowitej (dawka frakcjonowana 1,5-2 Gy).	27
Tabela 6. Charakterystyka pacjentów leczonych wg Programu HD-97 (Grupa A) oraz wg Programu EuroNet-PHL-C1 (Grupa B).	39
Tabela 7. Zmiana grupy terapeutycznej z TG1 na TG2 ze względu na OB $\geq$ 30mm/h.	40
Tabela 8. Zmiana grupy terapeutycznej z TG1 na TG2 ze względu na wielkość guza >200ml (Bulky).	40
Tabela 9. Wymiary mas węzłowych.	42
Tabela 10. Schemat postępowania u pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania oraz obecności czynników niekorzystnej prognozy.	44
Tabela 11. Schemat postępowania u pacjentów z korzystnymi czynnikami prognostycznymi	45
Tabela 12. Schemat leczenia B-DOPA.	46
Tabela 13. Schemat leczenia MVPP.	46
Tabela 14. Schemat leczenia IEP.	47
Tabela 15. Schemat leczenia ESHAP.	47
Tabela 16. Lokalizacja regionów węzłowych dla ustalenia odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego.	49
Tabela 17. Schemat OEPA wg Programu EuroNet-PHL-C1.	51
Tabela 18. Schemat COPDAC wg Programu EuroNet-PHL-C1.	52
Tabela 19. Klasyfikacja do radioterapii w zależności od odpowiedzi na leczenie po 2 cyklach OEPA.	55
Tabela 20. Objętości masy resztkowej guza kwalifikujące do dodatkowej dawki radioterapii.	56
Tabela 21. Schemat ABVD.	57
Tabela 22. Schemat postępowania z pacjentami w opiece ambulatoryjnej po leczeniu chłoniaka Hodgkina Protokołem HD-97.	61
Tabela 23. Schemat postępowania z pacjentami w opiece ambulatoryjnej po leczeniu chłoniaka Hodgkina Protokołem EuroNet-PHL-C1.	62
Tabela 24. Wyniki leczenia oraz niekorzystne zdarzenia u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w grupie A (HD-97) oraz grupie B (EuroNet-PHL-C1).	65
Tabela 25. Rodzaj transplantacji u pacjentów w grupie A oraz grupie B.	72
Tabela 26. Charakterystyka pacjentów oraz obszarów napromieniania w grupie A i B.	75
Tabela 27. Przyczyna zgonu u pacjentów grupy A.	78
Tabela 28. Występowanie guza resztkowego oraz zabieg torakoskopii u pacjentów w grupie A oraz B, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.	80
Tabela 29. Zależność między wykonaniem torakoskopii guza resztkowego a rozpoznaniem progresji lub wznowy choroby.	81
Tabela 30. Rodzaj powikłań odległych po leczeniu chłoniaka Hodgkina w grupie A i grupie B.	81
Tabela 31. Charakterystyka wtórnych nowotworów u pacjentów w grupie A i B.	83

Tabela 32. Charakterystyka pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi w grupie A i B.	84
Tabela 33. Rodzaj powikłania tarczycy w zależności od płci pacjenta w obu grupach terapeutycznych.	85
Tabela 34. Występowanie powikłań endokrynologicznych u chłopców (grupa A), u których przeprowadzono radioterapię.	88
Tabela 35. Występowanie powikłań endokrynologicznych u dziewcząt (grupa A), u których przeprowadzono radioterapię.	90
Tabela 36. Występowanie powikłań endokrynologicznych u chłopców (grupa B), u których przeprowadzono radioterapię.	92
Tabela 37. Występowanie powikłań endokrynologicznych u dziewcząt (grupa B), u których przeprowadzono radioterapię.	93

Spis skrótów

ABVD	cykl chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dacarbazyna)
aGnRH	agonista gonadoliberyny
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
AMH	hormon anty-Mullerowski (ang. anti-Mullerian hormone)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
Ara-c	arabinozyd cytozyny
autoHSCT	autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. autologous haematopoietic stem cell transplantation)
B-DOPA	cykl chemioterapii (bleomycyna, dakarbazyna, winkrystyna, adriamycyna)
Blok AV	blok przedsionkowo-komorowy
BMD	gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
CCG	Children's Cancer Group
CCSS	Children Cancer Survivor Study
COPP	cykl chemioterapii (cyklofosfamid winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
COPDAC	cykl chemioterapii (cyklofosfamid, dakarbazyna, winkrystyna)
COG	Children Oncology Group
CHOP	cykl chemioterapii (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CRu	remisja całkowita niepotwierdzona (ang. complete remission unconfirmed)
CTCAE	ujednolicona skala zdarzeń nieporządkanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DNA	kwasek deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
DTIC	dakarbazyna
GCS-F	czynnik wzrostu granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GH	hormon wzrostu (ang. growth hormone)
EBV	wirus Epstein-Barr (ang. Epstein-Barr virus)
ESHAP	cykl chemioterapii (cisplatyna, etopozyd, cytarabina)

ESS	zespół niskiej fT3 i fT4 (ang. Euthyroid Sick Syndrom)
F	kobieta (ang. female)
¹⁸F-FDG	fludeoksyglukoza znakowana izotopem F ¹⁸
fT3	wolna trijodotyronina
fT4	tyroksyna
Gy	grey (jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
HL	chłoniaka Hodgkina (ang. Hodgkin's lymphoma)
HRS	komórki Hodgkin-Reed- Sternberg
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation)
ICCC	międzynarodowa klasyfikacja nowotworów dziecięcych (ang. International Classification of Childhood Cancer)
IEP	cykl chemioterapii (ifosfamid, etopozyd)
IR	odpowiedź nieadekwatna (ang. inadequate response)
IRu	niepotwierdzona odpowiedź nieadekwatna (ang. inadequate response unconfirmed)
KT	tomografia komputerowa
localCR	całkowita remisja miejscowa (ang. local complete remission)
localCRu	całkowita remisja miejscowa niepotwierdzona (ang. local complete remission unconfirmed)
localNC	stabilizacja miejscowa (ang. local no change)
localPR	częściowa remisja miejscowa (ang. local partial remission)
localPro	progresja miejscowa (ang. local progression)
LH	hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone)
M	męczyzna (ang. male)
MC	typ mieszanokomórkowy (ang. mix cellularity)
MOPP	cykl chemioterapii (nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
MPNST	złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (ang. Malignant peripheral nerve sheath tumor)
MRI	rezonans magnetyczny
MVPP	cykl chemioterapii (prokarbazyna, winblastyna, nitrogranulogen)

NC	brak zmian (ang. no change)
NHL	chłoniaka nieziarnicy (ang. non-hodgkin lymphoma)
NF1	neurofibromatoza typu 1, choroba Recklinghausena
NS	typ guzkowy (ang. nodular sclerosis)
NT-proBNP	N-końcowy fragment peptydu natriuretyczny typu B (ang. N-terminal pro b-type natriuretic peptide)
LD	typ deplecji limfocytów (ang. lymphocyte depletion)
LMP-1	(ang. latent membrane protein 1)
LP	typ przewagi limfocytów (ang. lymphocyte predominant)
OEPA	cykl chemioterapii (doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd)
OPPA	cykl chemioterapii (doksorubicyna, winkrystyna, prokarbazyna)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
pEFS	prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (ang. probability of event free survival)
pOS	prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (ang. probability of overall survival)
pPFS	prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (ang. probability of progression free survival)
pRFS	prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy (ang. probability of relapse free survival)
POI	przedwczesne wygasanie czynności jajników (ang. premature ovaria insufficiency)
PPGLBC	Polska Grupa Pediatryczna ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków
PR	częściowa remisja (ang. partial remission)
PRO	progresja (ang. progression)
R	wznowa (ang. relapse)
RT	radioterapia
SIR	standaryzowany współczynnik wystąpienia (ang. standarized incidence ratio)
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności (ang standarized mortality rate)
SUV	standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika
TBI	naświetlanie całego ciała (ang. total body irradiation)
TSH	hormon tyreotropowy
TLC	całkowita pojemność płuc (ang. total lung capacity)

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
VC	pojemność życiowa (ang. vital capacity)
VCR	winkrystyna
VP-16	etopozyd

1.Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Nowotwory u dzieci stanowią około 1 % wszystkich zachorowań i pomimo dokonanego w ostatnich dziesięcioleciach ogromnego postępu w leczeniu i profilaktyce, pozostają nadal poważnym problemem zdrowia publicznego w Polsce oraz krajach Unii Europejskiej. Choroba nowotworowa zajmuje drugie miejsce po wypadkach oraz zatruciach, jako przyczyna zgonu wśród dzieci i młodzieży do 19 r.ż. (1)(2)(3) . W większości krajów europejskich stwierdza się od 100 do 145 nowych zachorowań rocznie na 1 mln dzieci w wieku od 0 do 14 r.ż. (1)(2). Każdego roku w Europie zgłaszanych jest ok 15 tysięcy nowych rozpoznań nowotworów złośliwych wśród dzieci do 14 r.ż. oraz około 20 tys. rozpoznań wśród młodzieży i młodych dorosłych w wieku 15-24 lata. W krajach Unii Europejskiej żyje około 500 tysięcy dorosłych obywateli, którzy w dzieciństwie zmagali się z chorobą nowotworową, przy czym szacuje się, że do roku 2025 liczba ta może wzrosnąć do około 1 miliona (1)(2)(3)(4)(5)(6).

Nowotwory wieku dziecięcego charakteryzują się dużym zróżnicowaniem zarówno pod względem histologicznym, jak i umiejscowienia. Częstość występowania poszczególnych typów jest odmienna niż u osób dorosłych (2).

Zgodnie z klasyfikacją nowotworów dziecięcych (International Classification of Childhood Cancer ver.3 –ICCC), są one podzielone na 12 grup, w zależności od tkanki, z której się wywodzą (Tabela 1) (2)(7)(8).

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wieku dziecięcego wg ICCC oraz standaryzowany współczynnik zachorowalności na 1mln dzieci w Polsce (2)(8).

I.	Białaczki	35,4
II.	Chłoniaki • Chłoniak Hodgkina • Chłoniaki nieziarnicze	21,2
III.	Nowotwory OUN	29,8
IV.	Nowotwory układu współczulnego	9,3
V.	Retinoblastoma	3,7
VI.	Nowotwory nerek	7,4
VII.	Nowotwory wątroby	1,3
VIII.	Nowotwory kości	6,0
IX.	Nowotwory tkanek miękkich	10,6
X.	Nowotwory zarodkowe	6,3
XI.	Nowotwory nabłonkowe	2,7
XII.	Inne	0,4

1.2. Chłoniak Hodgkina

Chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma, HL) (synonim: chłoniak ziarniczny, ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego, który może rozwinąć się w każdym miejscu, gdzie znajduje się tkanka chłonna, a także w narządach pozalimfatycznych (płuca, opłucna, skóra, kości, przewód pokarmowy, a także ośrodkowy układ nerwowy).

1.2.1. Rys historyczny

Po raz pierwszy objawy sugerujące chłoniaka Hodgkina zostały opisane w 1666 r. w dziele Malpighiego: „De viscerum structura exercitatio anatomica”. Dwa wieki później w 1832 r. Thomas Hodgkin opublikował artykuł: "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen", w którym opisał kliniczne objawy choroby, na podstawie badania pośmiertnego u siedmiorga pacjentów (9). Doktor Samuel Wilks w 1865 r. zaproponował nazwę choroby Hodgkina dla chorych z powiększoną śledzioną i

konglomeratem węzłów chłonnych. Analiza histopatologiczna po raz pierwszy została przeprowadzona w latach 1872 i 1878 w pracach Langhansa oraz Greenfielda. W 1898 r. Carl Sternberg oraz w 1902 r. Dorothy Reed niezależnie od siebie opisali charakterystyczne dla chłoniaka Hodgkina olbrzymie komórki jednojądrzaste (komórki Hodgkina) oraz wielojądrzaste komórki, które do dnia dzisiejszego nazywane są komórkami Reed-Sternberga (10)(11). Dorothy Reed jako pierwsza zauważyła częstsze występowanie choroby u młodych mężczyzn, a także opisała charakterystyczną anergię tuberkulinową (12). W 1994 r. Kuppers wraz ze swoimi współpracownikami udowodnili, że jest to rozrost klonalny, wywodzący się z ośrodków germinalnych komórek B. To odkrycie stało się podstawą do zmodyfikowania w 1997 r. przez WHO nazwy na chłoniak Hodgkina (10)(13).

Zastosowanie 1% roztworu arsenianu potasu (płyn Fowlera) jako pierwszej chemioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina zaproponował w 1892 r. Wiliam Osler w podręczniku: „Principles and Practice of Medicine”(13). W czasie II wojny światowej w 1943 r. podczas nalotu niemieckich bombowców na statki aliantów w Bari, uwolniło się około 100 ton gazu musztardowego, który spowodował dramatyczne efekty zdrowotne i śmierć wielu ludzi. Mechanizm działania zainteresował badających to zdarzenie amerykańskich lekarzy. Zainspirowane tymi obserwacjami badania nad wpływem gazu musztardowego na komórki krwi, doprowadziły do zsyntetyzowania chlormetyny, która została zastosowana w chłoniaku Hodgkina przez Goodmana i Gillmana (10). Pierwsza wielolekowa chemioterapia z zastosowaniem chlormetyny, winkrystyny, prokarbazyny oraz prednisonu (MOPP) została wprowadzona w 1960 r. przez VT DeVita. Był to przełom, gdyż do 1963 r. uważano chłoniaka Hodgkina za chorobę niewyleczalną(14)(15). Dodatkowo zastosowanie radioterapii zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia w postaciach o niskim stopniu zaawansowania(16).

W historii polskiej onkologii dziecięcej i leczeniu chłoniaka Hodgkina czołowe miejsce zajmuje prof. Jerzy Armata, który w 1969 r. wprowadził skojarzone leczenie w zaawansowanej postaci HL z zastosowaniem polichemioterapii. Ten sposób leczenia został zaakceptowany przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) i do 1982 r. stosowano cykle MVPP (chlormetyna, winblastyna, prednison, prokarbazyna) w skojarzeniu z radioterapią (RT). Długość leczenia korelowała z czasem osiągnięcia remisji (17)(18).

W 1983 r. dołączono do chemioterapii cykle B-DOPA (bleomycyna, dakarbazyna, winkrystyna, prednison, adriamycyna), a liczbę cykli uzależniono od stopnia

zaawansowania choroby. W kolejnych latach (1988-1993) zmniejszono dawkę RT oraz ustalono liczbę cykli chemioterapii przed planowaną RT, w zależności od grupy ryzyka. Modyfikacje leczenia wpłynęły na dalszą poprawę wyników leczenia (19)(20)(21). W roku 2008 PPGLBC wprowadziła u dzieci młodzieży z klasyczną postacią HL, pierwszy wielośrodkowy międzynarodowy program leczenia EuroNet-PHL-C1(22).

1.2.2. Etiopatologia

Chłoniak Hodgkina stanowi ok 5-7% nowotworów wieku dziecięcego oraz 30% wszystkich chłoniaków. Występuje z częstością 5 zachorowań na 100 tysięcy osób do 15 r.ż. HL rzadko występuje u dzieci poniżej 4 r.ż. W grupie do 10 r.ż. chłopcy chorują częściej, a u starszych dzieci częstość zachorowania jest jednakowa u obu płci. Wśród czynników predysponujących do HL są nabyte oraz wrodzone niedobory odporności (ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskotta-Aldricha zespół Blooma).

Przyczyna choroby jest nieznana, jednakże wykazano związek z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr, czy zapaleniem wątroby typu C z transformacją nowotworową (23)(24)(25)(26)(27).

1.2.3. Objawy kliniczne

Najczęstszym objawem klinicznym HL u dzieci jest niesymetryczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub nadobojczykowych. Czas trwania symptomów jest różny i trwa nawet kilka miesięcy. W początkowym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne przypominają węzły chłonne powiększone z powodu ostrych stanów zapalnych w obrębie jamy ustnej i górnych dróg oddechowych. Po włączeniu antybiotykoterapii czy leczenia przeciwwirusowego, wielkość węzłów chłonnych może ulec przejściowemu zmniejszeniu, co opóźnia rozpoznanie choroby. Ważny jest dokładny wywiad o czas trwania objawów oraz występowanie innych symptomów: kaszel niezależny od infekcji, zwiększona męczliwość, duszność, wysypki skórne, świąd skóry czy występowanie objawów ogólnych (B): gorączka powyżej 38 stopni o niewyjaśnionej etiologii, zlewne poty nocne, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Objawy ogólne występują u około 50% pacjentów(23)(28).

Najczęściej powiększone są węzły chłonne szyjne i nadobojczykowe (60-80%), pachowe (10%) i pachwinowe (10-15%). W badaniu są niebolesne, elastyczne i tworzą pakiety. Rozrost nowotworowy obejmuje również węzły chłonne śródpiersia i wnęk płuc (60%),

rzadziej jamy brzusznej. W badaniu można również stwierdzić hepato- lub splenomegalię. U ok 2% chorych duży guz śródpiersia może powodować zespół żyły głównej górnej. Jest to stan zagrożenia życia, wywołany przez znaczne utrudnienie lub brak przepływu krwi przez żyłę główną górną, poprzez ucisk guza na naczynie krwionośne. Zespół ten objawia się dusznością, sinicą, poszerzeniem żył szyjnych, obrzękiem twarzy, szyi, górnej połowy klatki piersiowej oraz kończyn górnych, a także zaczerwienieniem spojówek.

O postawieniu rozpoznania choroby nowotworowej decyduje wynik histopatologiczny oraz immunocytochemiczny zajętego węzła chłonnego lub narządu pozalimfatycznego, pobranego drogą biopsji otwartej lub torakoskopii (23)(28).

1.2.4. Klasyfikacja histopatologiczna chłoniaka Hodgkina

Rozpoznanie histopatologiczne ma decydujące znaczenie w rozpoznaniu chłoniaka Hodgkina. Wyróżnić można postać klasyczną HL oraz typ przewagi limfocytów (LP) (29).

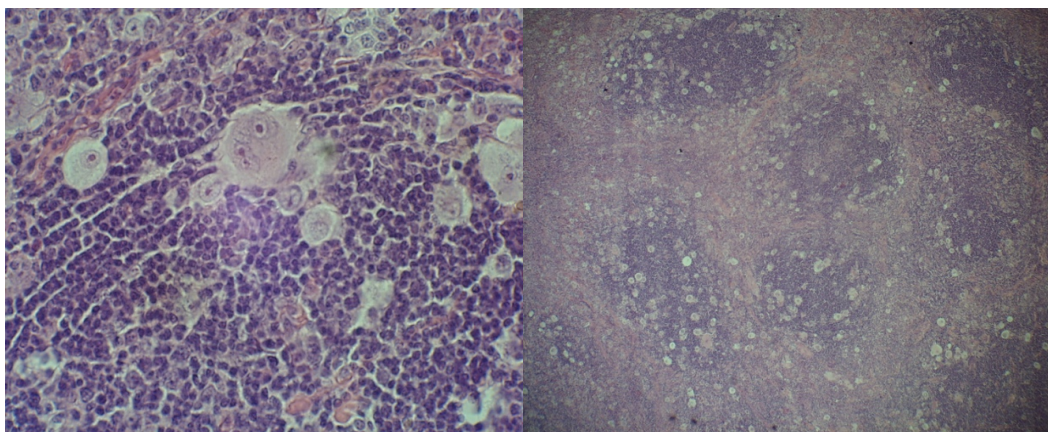
W klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina o immunofenotypie CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20-, EMA-, CD19+/-, CD22+/-, genom EBV +, wyróżnia się 4 typy:

1. Typ stwardnienia guzkowego (ang. Nodular sclerosis, NS)

W zajętych węzłach chłonnych stwierdza się guzkowe nacieki, pasma włókien kolagenowych ubogie w fibroblasty, które dzielą węzeł na guzki oraz komórki lakunarne (w preparatach formalinowych cytoplazma komórek nowotworowych ulega retrakcji, dając wrażenie, że komórki znajdują się w jamkach/lakunach). Często występuje włóknienie okołonaczyniowe. Nacieki nowotworowe składa się ze zmiennej liczby komórek HRS, małych limfocytów oraz neutrofili i eozynofili. Ze względu na różnicę w ilości komórek HRS rozróżniono dwa typy komórek (British National Lymphoma Investigation)

- Typ I – 75% guzków, zawiera rozsiane komórki HRS w otoczeniu nacieku bogatego w limfocyty
- Typ II – co najmniej 25% guzków, zawiera liczne komórki HRS, martwica

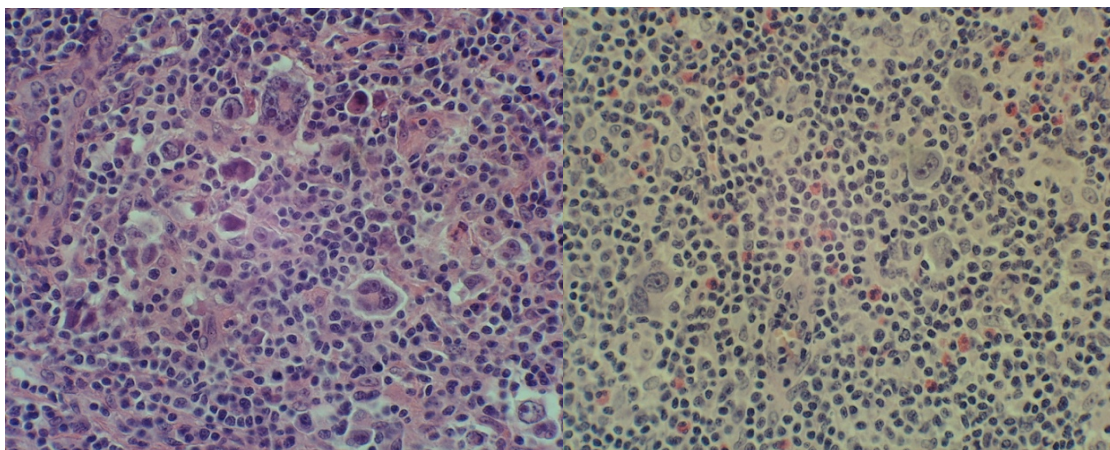
Obecność latentnego białka wirusa Epsteina-Barr (LMP-1, Latent Membrane Protein I) ulega ekspresji w około 40% (23)(30)(31)(32)(33).



Rycina 1. Typ stwardnienia guzkowego (NS)
(materiały własne – dr n. med. J. Małyk, za zgodą Autora)

2. Typ mieszanokomórkowy (ang. Mixed cellularity, MC)

Na podłożu komórek zapalnych złożonych z limfocytów, eozynofili, plazmocytów oraz histiocytów widoczne są liczne komórki HRS bez widocznych cech włóknienia guzkowego. Struktura węzła chłonnego jest zatarta. Możliwe jest również tworzenie ziarniniaków. W większości przypadków białko błonowe LMP-1 ulega ekspresji. Wykazano związek z zakażeniem wirusem HIV (23)(30) (31)(32)(33)(34)(35)(36)(37) .

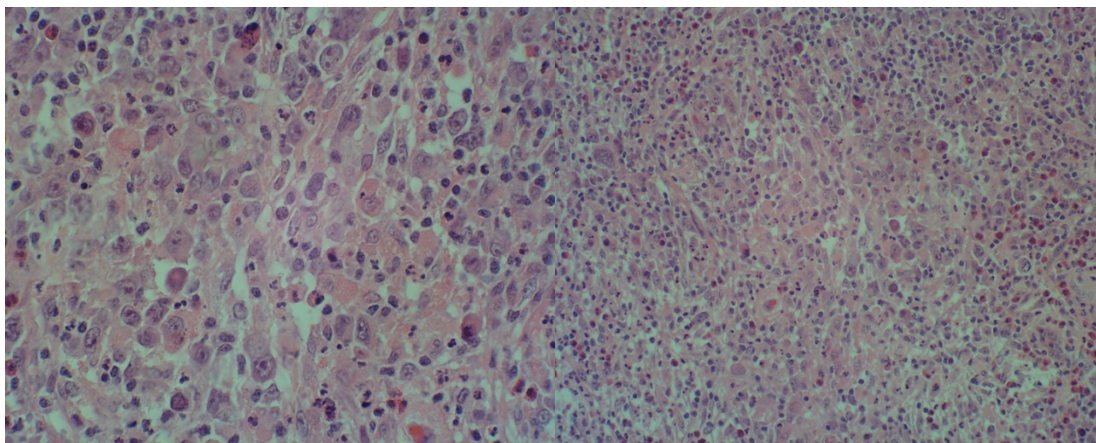


Rycina 2. Typ mieszanokomórkowy (MC)
(materiały własne – dr n. med. J. Małyk, za zgodą Autora)

3. Typ ubogi w limfocyty, zanik limfocytów (ang. Lymphocyte depletion, LD)

Jest to najrzadszy podtyp cHL (około 5%). Charakteryzuje się względną przewagą komórek HRS nad odczynowymi limfocytami. Występuje wariant z rozlanym włóknieniem (nacieki ubogokomórkowe, obfite włóknienie, liczne histiocyty, mało limfocytów) oraz wariant siateczkowy (liczne komórki HRS w wielopłatowym jądrze)

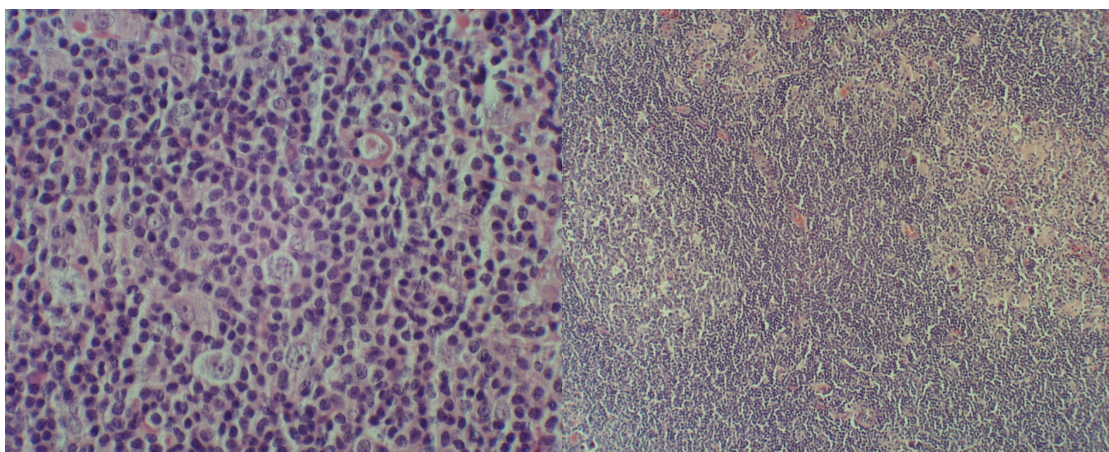
typu bizarre). Okazuje się, że ten typ cHL występuje częściej w krajach rozwijających się i ma związek z zakażeniem wirusem HIV (23)(35)(36).



Rycina 3. Typ ubogokomórkowy (LD)
(materiały własne – dr n. med. J. Małyk, za zgodą Autora)

4. Typ bogaty w limfocyty (ang. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma, LR-cHL)

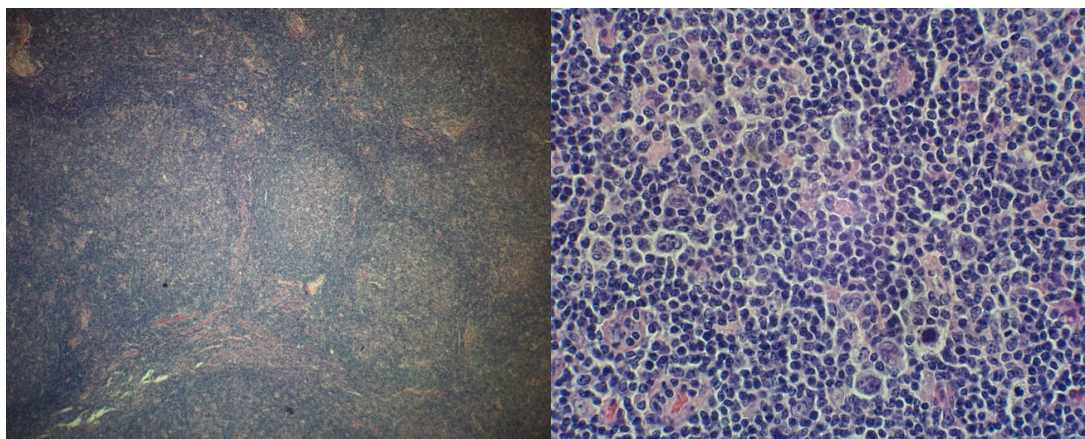
Klasyczna postać HL, charakteryzująca się obecnością nielicznych komórek HRS (najczęściej w strefie brzeżnej wokół ośrodka rozmnażania), z przewagą prawidłowych limfocytów. Zwykle obecne są nacieki guzkowe. Część komórek przypomina w wyglądzie komórki histiocytarne (23)(30)(32)(38).



Rycina 4. Typ bogaty w limfocyty (LR-cHL)
(materiały własne – dr n. med. J. Małyk, za zgodą Autora)

5. W postaci nieklasycznej o typie przewagi limfocytów (ang. Lymphocyte predominant, LP) o immunofenotypie: CD30+/-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-,

genom EBV-, CD19+. Charakterystyczne są guzkowe nacieki z małych limfocytów. Są to małe limfocyty B o fenotypie komórek płaszcza (IgD+,IgM-) (30)(32).



Rycina 5. Typ z przewagą limfocytów (LP)
(materiały własne – dr n. med. J. Małyk, za zgodą Autora)

1.2.5. Określenie stopnia zaawansowania choroby

Stopień zaawansowania choroby ustalony jest na podstawie wywiadu (obecność objawów ogólnych lub ich brak), badania podmiotowego, badań obrazowych (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, usg, PET -CT (ang. positron emission tomography) całego ciała, scyntygrafia kości przy podejrzeniu ich zajęcia) oraz trepanobiopsja z dwóch kolców biodrowych przy stopniu zaawansowania wyższym niż IIA. Badanie PET-CT jest metodą obrazowania z wykorzystaniem pierwiastków promieniotwórczych emitujących pozytony. Zasadą jego działania jest rejestrowanie promieniowania powstającego podczas anihilacji pozytonów, których źródłem jest podawana pacjentom substancja promieniotwórcza, która ulega szybkiemu rozpadowi. Najczęściej używa się znakowanej radioizotopem fluoru-18 dezoksyglukozy (18F-FDG), która wewnątrz komórki ulega fosforylacji. Skaner PET odzwierciedla metabolizm glukozy w komórkach, który jest znacząco wyższy między innymi w komórkach nowotworów szybko dzielących się oraz w komórkach stanu zapalnego, w porównaniu do komórek otaczających tkanek. Wskaźnik metabolizmu znacznika glukozy podawany jest jako standaryzowana wartość wychwytu (SUV, ang. standardized uptake value) i określa stosunek stężenia znacznika w danym obszarze do średniego stężenia znacznika w organizmie (39)(40)(41). Wynik badania PET-CT ocenia się w 5 stopniowej skali zaproponowanej przez Sally Barrington na konferencji w Deauville, we Francji w 2009

roku (42). W Tabeli 2 przedstawiono pięciopunktową skalę Deauville używaną do oceny stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina jak i oceny remisji choroby.

Tabela 2. Pięciopunktowa skala Deauville w badaniu PET-CT (42).

Stopień	Wychwyty znacznika	Intrepretacja badania
1	Brak wychwyty	Wynik negatywny
2	Wychwyty ≤ śródpierście	Wynik negatywny
3	Wychwyty > śródpierście ≥ wątroba	Wynik negatywny
4	Wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby w dowolnej lokalizacji	Wynik dodatni
5	Znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji i/lub nowa lokalizacja wychwyty	Wynik dodatni

Stopień zaawansowania klinicznego określany jest wg klasyfikacji z Cotswold z 1989 r., co jest modyfikacją klasyfikacji z Ann Arbor z 1971 r. (23)(37) (43). (Tabela 3)

Tabela 3. Stopień zaawansowania chłoniaka Hodgkina wg klasyfikacji z Cotswold.

Stopień	Charakterystyka
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (śledziona, grasic, pierścień Waldeyera)
II	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłowych i/lub narządów limfatycznych po tej samej stronie przepony
III	Zajęcie węzłów chłonnych i/lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony
IV	Rozlane lub wieloogniskowe zajęcie jednego lub więcej pozalimfatycznego narządu/regionu, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych bądź narządów limfatycznych
A	Bez objawów ogólnych
B	Obecne objawy ogólne (gorączka bez wyraźnej przyczyny, zlewne poty, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy)
X	Duży guz śródpierścia, który przekracza 1/3 wymiaru klatki piersiowej na poziomie TH5/6 lub największy wymiar guza jest powyżej 10 cm.
E	Zajęcie pojedynczego regionu pozawęzłowego w ciągłości lub w sąsiedztwie ze znanym umiejscowieniem węzłowym

1.2.6. Leczenie i rokowanie

W latach 1997 -2008 w Polsce obowiązywał Program leczenia HD-97 –PPGLBC. Ten program leczenia był oparty o cykle MVPP (chlormetyna, winblastyna, prednison, prokarbazyna) oraz B-DOPA (bleomycyna, dakarbazyna, winkrystyna, prednison, adriamycyna) stosowanych naprzemiennie. Liczba i kolejność cykli zależała od stopnia zaawansowania klinicznego choroby oraz od zastosowanej radioterapii. Na podstawie analiz materiału PPGLBC w 1997 r. zrezygnowano z RT u pacjentów w IA I IIA stopniu zaawansowania oraz korzystnymi czynnikami ryzyka (OB poniżej 50 mm/h przy rozpoznaniu, całkowita masa guza poniżej 9 j, obejmująca mniej niż 3 regiony limfatyczne, gdzie największy wymiar pojedynczego guza jest mniejszy niż 6 j oraz typ histologiczny inny niż LD) przy dobrej wczesnej odpowiedzi na wstępną chemioterapię. Radioterapia zajmowała równoważne miejsce z chemioterapią w Protokole HD-97. RT była przeprowadzana w warunkach terapii megawoltowej. Napromieniowanie ograniczało się do obszarów zajętych chorobą i było przeprowadzane w zależności od stopnia zaawansowania choroby po 3 i/lub 6 cyklach chemioterapii. Dawka promieniowania uzależniona była od pierwotnego umiejscowienia nowotworu oraz od wielkości zmian i odpowiedzi na leczenie (18)(19)(20)(23)(44)(45).

W 2008 r. PPGLBC wprowadziła do leczenia klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodzieży pierwszy wielośrodkowy międzynarodowy program Euero-Net-PHL-C1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group). Program ten oparty jest na cyklach OEPA (prednison, winkrystyna, etopzyd, doksorubicyna), COPDAC (prednison, dakarbazyna, winkrystyna, cyklofosfamid), COPP (prednison, prokarbazyna, winkrystyna, cyklofosfamid), z radioterapią niskimi dawkami (19,8-29,8 Gy) regionów zajętych lub bez radioterapii, do której pacjent jest kwalifikowany niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, a jedynie w zależności od oceny odpowiedzi na leczenie (22). Obecne metody leczenia pozwalają na uzyskanie wyleczenia u ponad 90% chorych z rozpoznaniem HL, a w okresie przed wdrożeniem polichemioterapii oraz radioterapii 5-letni całkowity czas przeżycia wynosił 5%, a stosowane wówczas metody leczenia miały charakter paliatywny (44)(46)(47)(48)(49)(50)(51).

1.3. Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego i ich przyczyny

Stosowanie intensywnych metod leczenia w nowotworach wieku dziecięcego jakimi są wielolekowa chemioterapia i radioterapia niesie za sobą szanse na wyleczenie z choroby nowotworowej, a także ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych powikłań obejmujących wiele narządów i tkanek. Późne niepożądane skutki leczenia mogą mieć ogromny negatywny wpływ na jakość życia wiele lat po zakończeniu terapii, zdecydowanie bardziej niż powikłania wczesne, które z reguły są odwracalne. Rodzaj oraz nasilenie zmian uzależniony jest od rodzaju nowotworu, wieku dziecka w czasie leczenia, stanu zdrowia przed zachorowaniem, płci, rasy, uwarunkowań genetycznych a także intensywności protokołów terapeutycznych(52). Niepożądane skutki leczenia mogą być stanem zagrożenia życia, niepełnosprawności oraz stanów depresyjnych. Dane epidemiologiczne wskazują, że ponad połowa ozdrowieńców demonstruje co najmniej jedno odległe, przewlekłe schorzenie związane z terapią przeciwnowotworową w dzieciństwie, a u około ¼ występuje ciężkie, a nawet zagrażające życiu powikłanie (53). Wraz z postępem jaki dokonuje się w onkologii dziecięcej, dostępności do nowych metod diagnostycznych, wprowadzeniu nowych sposobów radioterapii, chirurgii i leczenia wspomagającego, coraz większa liczba chorych ma szansę na trwałe wyleczenie. Równocześnie wraz z wydłużaniem się przeżycia dzieci leczonych z powodu nowotworu, zaobserwowano problem późnych powikłań mających zdecydowany wpływ na jakość życia ozdrowieńców. Wiele ośrodków onkologicznych na świecie włączyło się w badania oceniające jakość życia pacjentów leczonych w dzieciństwie na nowotwory. W Stanach Zjednoczonych w 1994 r. powstało Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) przy St Jude Children's Research Hospital w Memphis, w celu zrozumienia i zminimalizowania późnych powikłań leczenia u ozdrowieńców, których liczba przy doskonaleniu protokołów leczniczych jest coraz większa. Ocenia się, że około 84% dzieci, u których zdiagnozowano nowotwór, żyje w ciągu pierwszych 5 lat po diagnozie (54)(55). Wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich odległych skutków leczenia dotyczy pacjentów po leczeniu guzów ośrodkowego układu nerwowego, mięsaków tkanek miękkich, guzów kości, chłoniaka Hodgkina oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Po zastosowaniu radioterapii,

która jest częścią protokołów leczniczych, ryzyko powikłań dodatkowo wzrasta (52)(56)(57)(58).

1.3.1. Leki cytostatyczne

Na początku XX wieku niemiecki biolog i bakteriolog Paul Ehrlich wprowadził do medycznego słownictwa pojęcie chemioterapii. Zastosował salwarsan (pochodna arsenu) do leczenia chorób wywołanych przez pierwotniaki i krętki (59). Wojenne doświadczenia z gazem bojowym stały się podstawą do chemioterapii nowotworów. W ten sposób w 1943 roku po raz pierwszy zastosowano środki alkilujące u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i rozpoczęto poszukiwanie środków chemicznych, które spowodują zatrzymanie wzrostu komórki nowotworowej (10). W Tabeli 4 przedstawiono podstawowe cytostatyki stosowane w protokołach leczniczych w chłoniaku Hodgkina oraz mechanizm ich działania.

Tabela 4. Późne powikłania cytostatyków stosowanych w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz mechanizm ich działania.

Nazwa leku	Mechanizm działania	Późne powikłania
Cyklofosfamid (Endoxan)	alkilacja DNA	wtórne nowotwory, kardiomiopatia, niepłodność, leukoencefalopatia
Chlormetyna (Nitrogranulogen)	alkilacja DNA	wtórne nowotwory, niepłodność
Doksorubicyna (Adriamycyna)	fragmentacja DNA, tworzenie wolnych rodników, antracyklina, działa w fazie S i M	kardiotoksyczność (kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca)
Bleomycyna	sieciowanie łańcuchów DNA, działa w fazie G1	pulmonotoksyczność (zwłóknienie płuc)
Winkrystyna	blokuje podział komórki w metafazie (faza M), hamuje wytwarzanie mikrotubul	neuropatia obwodowa, osłabienie siły mięśniowej
Winblastyna	blokuje podział komórki w metafazie (faza M), hamuje wytwarzanie mikrotubul	neuropatia obwodowa, osłabienie siły mięśniowej
Etopozyd	hamowanie topoizomerazy, sieciowanie łańcuchów DNA, działa w fazie S i G2	wtórne nowotwory (AML)
Dakarbazyna	blokuje syntezę puryn	niepłodność
Prokarbazyna	alkilacja DNA, hamuje fazę S	niepłodność, wtórne nowotwory

1.3.2. Radioterapia

Radioterapia wraz z chemioterapią oraz chirurgią jest ważną metodą leczenia miejscowych chorób nowotworowych u dzieci i młodzieży. Historia radioterapii sięga do roku 1895 i niemieckiego fizyka Wilhelma Roentgena, który za odkrycie promieniowania X, nazwanego na cześć naukowca promieniowaniem rentgenowskim, otrzymał nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki (60). Radioterapia w leczeniu nowotworów wykorzystuje właściwości promieniowania jonizującego. Jednostką dawki napromienia jest grej (Gy). Wielkość dawki 1 Gy oznacza, że w tkance o masie 1 kg zostaje pochłonięta energia 1 J (45). Postęp technologiczny i wprowadzenie radioterapii konformalnej sprawił, że radioterapia jest bardziej skuteczna. Przy wykorzystaniu technik obrazowania tomografii

komputerowej czy rezonansu magnetycznego napromienia się jednorodną, wysoką dawką napromieniania obszar dopasowany do kształtu guza w trzech wymiarach. Zdrowe tkanki przy zastosowaniu tej metody stanowią niewielki margines napromieniania. W konsekwencji może to powodować powikłania popromienne, które dzielimy na wczesne i późne. Rodzaj powikłań zależy od wieku, płci rasy, chorób towarzyszących, powikłań po chemioterapii, wielkości pola i dawki napromieniania, co zestawiono w Tabeli 5 (61).

Tabela 5. Odległe powikłania po napromienianiu w zależności od dawki całkowitej (dawka frakcjonowana 1,5-2 Gy).

Narząd	Dawka radioterapii (Gy)	Czynniki sprzyjające	Późny efekt popromienny
kości	70	chemioterapia	martwica
tkanki miękkie (sutek)	20-30	wiek, chemioterapia	zanik tkanki mięśniowej, rak piersi
pluca	20-25	chemioterapia	włóknienie
mózg	40-70	wiek, obszar, chemioterapia, dawka frakcyjna	martwica popromienna, zaburzenia hormonalne (przysadka)
gonady	6-15	wiek, chemioterapia	niepłodność, opóźnienie dojrzewania
tarczycza	>30	płeć, chemioterapia	niedoczynność tarczycy
serce	20	chemioterapia	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca

1.3.3. Wtórne nowotwory

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia wtórnego nowotworu znajdują się: typ pierwotnego nowotworu, rodzaj zastosowanej terapii (środki alkilujące, promieniowanie) predyspozycje genetyczne (mutacja w genie Rb, czy p53), warunki życia, płeć żeńska, a także wiek pacjenta w trakcie terapii. Ryzyko rozwoju kolejnego nowotworu wrasta wraz z upływem czasu od zakończenia leczenia i po upływie 30 lat

wynosi około 7,9% (62)(63)(64)(65)(66). Na potrzeby epidemiologii ustalono standaryzowany współczynnik wystąpienia (ang. standarized incidence ratio, SIR), który określa między innym ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu. Najwyższy dotyczy wtórnych guzów kości (SIR-19,1), raka piersi (SIR-16,2), tarczycy (SIR-11,3) i mięsaków (SIR-9,0), szczególnie po leczeniu z powodu nowotworów kości, mięsaków tkanek miękkich oraz chłoniaka Hodgkina (67)(68). Na rozwój wtórnych nowotworów niewątpliwie wpływ ma wcześniejsza radioterapia. Do najbardziej radiowrażliwych narządów należy: tarczyca, gruczoł piersiowy, szpik kostny, OUN i skóra. Podczas radioterapii następuje uszkodzenia DNA bezpośrednio poprzez zjawisko jonizacji lub pośrednio poprzez tworzenie wolnych rodników. Predyspozycje genetyczne, płeć żeńska oraz dłuższy czas po ekspozycji na promieniowanie mają wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia następnego nowotworu (69). Ryzyko zachorowania na raka piersi jest do 55 razy większe u kobiet, które chorowały na chłoniaka Hodgkina i poddane były radioterapii śródpiersia, w porównaniu do ogólnej populacji (65)(70)(71)(72)(73)(74)(75). U chorych na chłoniaka Hodgkina, ostrą białaczkę limfoblastyczną czy guzy mózgu, u których przeprowadzono napromienianie szyi, a także u pacjentów po naświetlaniach całego ciała (ang. Total Body Irradiation, TBI) przed transplantacją szpiku kostnego, ryzyko zachorowania na raka tarczycy jest około 18 razy wyższe w porównaniu do ogólnej populacji (65)(70). Płeć żeńska, wiek w momencie przeprowadzenia radioterapii, jak również dawka radioterapii 20-29 Gy koreluje ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka tarczycy (76)(77)(78)(79). Ryzyko zachorowania na mięsaki tkanek miękkich i kości jest 9-krotnie wyższe u ozdrowieńców z pierwotną diagnozą chłoniaka Hodgkina czy retinoblastoma, w porównaniu z ogólną populacją. Jest to związane z wysokimi dawkami antracyklin oraz cytostatyków alkilujących, a także z przeprowadzoną radioterapią (80)(81)(82). U pacjentów z predyspozycjami genetycznymi (anemia Fanconiego, zespół Li-Fraumeni, zespół Blooma, choroba Cowdena, zespół ataksja-teleangiektazja) terapia przeciwnowotworowa sprzyja wystąpieniu ostrej białaczki szpikowej po podofilotoksynach czy guzów OUN po stosowanej radioterapii jako efekt niestabilności genetycznej oraz zaburzeń naprawy DNA. Po leczeniu chłoniaka Hodgkina, ALL i mięsaków najczęściej występuje zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa. Ma to związek z ekspozycją na leki alkilujące, przy zaburzeniach chromosomalnych w regionie chromosomu 5 (-5/del[5q]) i 7 (-7/del[7q]) (83)(82)(81)(84). Na raka płuc szczególnie narażeni są palacze papierosów, którzy w dzieciństwie chorowali na chłoniaka Hodgkina i zrealizowali

naświetlania klatki piersiowej. Palenie papierosów zwiększa ryzyko choroby nowotworowej płuc, w porównaniu z taką samą grupą pacjentów, którzy nie palą papierosów (85)(86). Wśród guzów mózgu najczęściej oponiaki (meningioma) oraz glejaki (glioma) występują jako wtórny nowotwór po naświetlaniach OUN. Wraz ze wzrostem dawki napromieniania wzrasta ryzyko wtórnego guza mózgu, szczególnie dotyczy to oponiaków (70)(87)(88)(89)(90)(91)(92). Wśród pacjentów z guzami ślinianek, znajdują się również chorzy, którzy w dzieciństwie przeszli leczenie przeciwnowotworowe razem z radioterapią. Ryzyko zachorowania na raka ślinianek jest wyższe 39-krotnie w porównaniu z populacją ogólną i wzrasta po 20 latach od zakończenia leczenia (93)(94). Ryzyko zachorowania na czerniaka wśród ozdowieńców jest 2,5 -krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną, a w szczególności u pacjentów z wrodzonym siatkówczakiem (95)(96).

1.3.4. Kardiotoksyczność

Powiększająca się liczba pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne w dzieciństwie, zmaga się z efektami ubocznymi w zakresie układu naczyniowo-sercowego. Ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań w tej grupie pacjentów jest 8-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji co oznacza, że w długoterminowej obserwacji, choroby serca należą do najczęstszych przyczyn zgonu u osób leczonych onkologicznie w wieku dziecięcym. Antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna) oraz radioterapia śródpiersia są najczęstszą przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego (97). Dysfunkcja mięśnia sercowego może przebiegać pod postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej lub restrykcyjnej, upośledzenia czynności lewej komory serca, uszkodzenia zastawek, niedokrwienia mięśnia sercowego i arytmii. Objawy kardiomiopatii mogą wystąpić w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia (kardiomiopatia wczesna), a także wiele lat po zakończonej terapii (kardiomiopatia późna).

Sumaryczna dawka antracyklin $<400 \text{ mg/m}^2$ wiąże się z 3-5% ryzykiem wystąpienia kardiomiopatii, a dawka 550 mg/m^2 zwiększa to ryzyko do 7-26%. Jednak każda dawka antracyklin może okazać się dawką toksyczną w indywidualnych przypadkach (98)(99)(100)(101)(102).

Kardiomiopatia poantracyklinowa (rozstrzeniowa) ma przebieg postępujący. Szansą na zmniejszenie ryzyka zaburzeń pracy serca jest stosowanie mniej kardiotoksycznych

pegylowanych lub liposomalnych form antracyklin. Monitorowanie stężenia peptydu natriuretycznego (PNB) oraz troponin jest wskaźnikiem szybszej diagnozy, szczególnie przy prawidłowym badaniu echokardiograficznym (103)(104)(105).

Radioterapia (<40 Gy bez antracyklin i >30 Gy z zastosowaniem antracyklin) stosowana w obszarze klatki piersiowej, rdzenia kręgowego, a także naświetlania całego ciała, może prowadzić do rozwoju chorób naczyń wieńcowych, uszkodzenia zastawek serca, mięśnia sercowego (kardiomiopatia restrykcyjna) i osierdzia. Pacjenci po leczeniu chłoniaka Hodgkina, u których przeprowadzono radioterapię klatki piersiowej, w szczególności sposób narażenia są na przedwczesny rozwój choroby wieńcowej, zawał i uszkodzenie mięśnia sercowego, a ryzyko to zwiększa się z upływem czasu po zakończonym leczeniu (99)(106)(107)(108)(109)(110). Choroby współistniejące: zespół metaboliczny, otyłość, hiperlipidemie, cukrzyca i nadciśnienie zwiększają czynniki ryzyka.

1.3.5. Powikłania płucne

Toksyczności ze strony układu oddechowego są wynikiem chemioterapii oraz radioterapii. Płuca są narządem wrażliwym na promieniowanie. Uszkodzenie popromienne miąższu płucnego zależy od wielkości pola napromieniowania, dawki całkowitej oraz dawki frakcyjnej promieniowania (111). Napromienianie płuc przeprowadzone w okresie wczesnego dzieciństwa może zaburzać zarówno rozwój miąższu płucnego jak również szkieletu klatki piersiowej, prowadząc do jej zniekształcenia. Dawka promieniowania 12-14 Gy na całe płuca, prowadzi do zmian restrykcyjnych, zmniejszenia pojemności całkowitej płuc (TLC- ang. total lung capacity) oraz pojemności życiowej (VC- ang. vital capacity) o 70% (53).

Ostre popromienne zapalenie płuc może pojawić się w czasie 2 do 6 miesięcy po zakończeniu radioterapii i jest wynikiem uszkodzenia pneumocytów typu II, komórek śródbłonna, fibroblastów oraz makrofagów. Obraz kliniczny jest typowy dla zapalenia płuc: ból w klatce piersiowej, gorączka, kaszel, duszność.

Śródmiąższowe zapalenie płuc z następowym włóknieniem i postępującą chorobą restrykcyjno-obturacyjną jest odległym powikłaniem zastosowania skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego (112)(113)(114)(115)(116)(117)(118)(119). Początkowo przebieg choroby jest bezobjawowy, dopiero pojawienie się symptomów choroby, takich jak: duszność, przewlekły suchy kaszel, nawracające zapalenia płuc i zmniejszona wydolność oddechowa świadczą o zaawansowaniu choroby.

Prawokomorowa niewydolność serca jest kolejnym stadium choroby. Włóknienie płuc po wcześniejszym uszkodzeniu tkanki śródmiąższowej ujawnia się po upływie około 5 lat od zakończenia radioterapii i pogłębia się z upływem czasu po około 15-20 latach (115). Stosowane w protokołach leczniczych cytostatyki (bleomycyna, cyklofosfamid, busulfan, lomustyna) wpływają destrukcyjnie na miąższ płucny, a dodatkowo zastosowana radioterapia wzmacnia ich toksyczność. Cytostatykiem, który najczęściej wywołuje uszkodzenie płuc jest bleomycyna. Jest to lek z grupy antybiotyków glikopeptydowych, który powoduje uszkodzenie nici DNA, a następnie zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G2 i S, co prowadzi do śmierci komórki. Zastosowanie bleomycyny koreluje z 3-4 krotnie wyższym ryzykiem zwłóknienia płuc. Przy dawkach kumulacyjnych bleomycyny poniżej 450 U/m² częstość występowania powikłań płucnych wynosi 3-5%, natomiast powyżej 500 U/m² wzrasta aż do 20% (114)(115)(85)(120). Bleomycyna >200 U/m² oraz napromieniowanie płaszczowe stosowane w chłoniaku Hodgina (Protokół HD-97) może prowadzić do wystąpienia obliteracyjnego zapalenia oskrzelików, śródmiąższowego zapalenia płuc i w konsekwencji do włóknienia. Do czynników ryzyka zaliczany jest wiek dziecka w momencie rozpoznania (<3 r.ż), deformacje klatki piersiowej, skrzywienie kręgosłupa, a także zabiegi operacyjne w obrębie klatki piersiowej (114)(118)(119)(121).

1.3.6. Powikłania endokrynne

Około 40% dorosłych pacjentów, którzy byli w dzieciństwie leczeni z powodu choroby nowotworowej, w zależności od zastosowanej chemioterapii, radioterapii oraz zabiegu operacyjnego doświadczają zaburzeń endokrynologicznych. Na ich rodzaj wpływa płeć, wiek dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, długość terapii (122)(123)(124) (125)(126).

1.3.6.1. Tarczyca

Tarczyca jest bardzo radioczułym gruczołem, szczególnie jeśli ekspozycja na promieniowanie jonizujące następuje we wczesnym okresie życia (127). U pacjentów leczonych na chorobę nowotworową w dzieciństwie, zwłaszcza u tych, którzy dodatkowo oprócz chemioterapii, otrzymali radioterapię głowy i szyi, a także górnego śródpiersia, zaburzenia czynności tarczycy są częstym powikłaniem. Wśród czynników ryzyka wystąpienia tych zaburzeń wymienia się lecznicze dawki promieniowania, płeć żeńską i wiek powyżej 15 lat w momencie diagnozy (128). Dotyczy to około 30% ozdrowieńców,

u których szczególnie obserwuje się niedoczynność tarczycy (postać jawną lub subkliniczną), rzadziej nadczynność tarczycy, guzki tarczycy czy raka tarczycy (129)(130)(131). Badania przeprowadzone przez CCSS pokazały, że ryzyko wystąpienia raka tarczycy wzrasta przy dawce napromieniania 20-29 Gy, ale przy dawce powyżej 30 Gy ryzyko to maleje, z powodu zniszczenia tkanki gruczołu tarczowego. W celu zmniejszenia ryzyka chorób tarczycy w trakcie intensywnego leczenia, stosuje się technikę konturowania tarczycy w trakcie planowania radioterapii, podawanie najniższej dawki skutecznej promieniowania albo eliminację naświetlań tego regionu, jeśli to możliwe przy dobrej odpowiedzi na leczenie. Unikanie badań obrazowych z użyciem jodowych kontrastów stosowanych w tomografii komputerowej, w zamian używając gadolinowego kontrastu w rezonansie magnetycznym, eliminuje się kolejne ryzyko wystąpienia zaburzeń tarczycy. Niedoczynność tarczycy pochodzenia ośrodkowego obserwowana jest u pacjentów z guzem mózgu, którzy otrzymali naświetlania osi podwzgórze - przysadka dawkami promieniowania 30 Gy lub więcej (85)(132)(133). Innym czynnikiem zwiększonego ryzyka w przypadku raka tarczycy jest wiek poniżej 10 lat w momencie diagnozy oraz rozpoznanie choroby nowotworowej takiej jak chłoniak Hodgkina czy neuroblastoma (134).

1.3.6.2. Gonady

Prawidłowa czynność gonad oraz płodność stanowią istotny aspekt seksualności i optymalnego funkcjonowania ozdrowieńców w rodzinie i społeczeństwie. Wpływ na zaburzenia układu rozrodczego ma wiek w momencie diagnozy, dawki kumulacyjne leków cytostatycznych o działaniu gonadotoksycznym, a także radioterapia OUN oraz jamy brzusznej z miednicą. Radioterapia guzów mózgu może spowodować hipogonadyzm hipogonadotropowy poprzez uszkodzenie osi przysadka-podwzgórze, a naświetlanie miednicy może bezpośrednio uszkodzić gonady (85) (123)(135).

Wysokie dawki napromieniania OUN (>40 Gy), szczególnie guzów mózgu zlokalizowanych w okolicy podwzgórza, predysponuje do podwyższonego wydzielania prolaktyny, co koreluje z pulsacyjnym wydzielaniem gonadotropin. U kobiet hiperprolaktynemia ma wpływ na rozregulowanie cyklu miesięczkowego oraz płodność, a u mężczyzn wpływa na spadek libido, co powoduje zaburzenia emocjonalne i problem z prokreacją (136)(137)(138)

U mężczyzn gonady są bardzo wrażliwe zarówno na chemioterapię jak i radioterapię.

Kumulacyjne dawki leków alkilujących (Ifosfamid > 60 g/m², Prokarbazyna > 4 g/m², Cyklofosfamid > 19 g/m², Busulfan > 600 mg/m²) mogą doprowadzić do azoospermii. Terapia złożona z kilku cytostatyków gonadotoksycznych oraz radioterapii okolicy podprzeponowej dodatkowo zwiększa ryzyko dysfunkcji gonad u mężczyzn. Bezpośrednie naświetlanie gonad niskimi dawkami promieniowania (0,1 Gy) może pogorszyć jakość nasienia, a przy zastosowaniu dawki 7,5 Gy do azoospermii i niepłodności. Komórki Leydiga produkujące testosteron są mniej wrażliwe na promieniowanie jonizujące, a ich funkcja zostaje zaburzona przy dawce promieniowania >20 Gy. Prawidłowe funkcjonowanie męskiego układu rozrodczego może powrócić nawet kilka lat po zakończeniu leczenia. Analiza wartości hormonów we krwi obwodowej: FSH, LH, testosteronu oraz markera spermatogenezy inhibiny B, a także ocena ilościowa i jakościowa nasienia pozwala na prawidłową ocenę płodności u mężczyzn (135)(139)(140)(141).

U kobiet, które w dzieciństwie leczone były na chorobę nowotworową, jajniki są narażone na utratę swoich funkcji przy równoczesnym stosowaniu leków alkilujących oraz radioterapii pól podprzeponowych, zwłaszcza miednicy oraz okolicy krzyżowej. Leczenie to predysponuje do wystąpienia u ok 8% kobiet przed 40 r.ż. przedwczesnego wygasania czynności jajników (ang. premature ovarian insufficiency, POI). Do potwierdzenia diagnozy konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych: AMH (hormon antymullerowski), inhibiny B, FSH (hormon folikulotropowy), LH (lutropina). Wartości wyników tych badań określają rezerwę jajnikową i płodność kobiety (142). Na zaburzenia menstruacji u kobiet, które były intensywnie leczone na nowotwór w dzieciństwie wpływ ma również wiek w momencie rozpoznania. Większe ryzyko występuje u dziewczynek już miesiączkujących, przy czym u młodszych pacjentek prawdopodobieństwo powrotu regularnych cykli jest większe (143)(144)(145)(146). W celu zminimalizowania wystąpienia zaburzeń miesiączkowania i utrzymania płodności stosuje się agonistę gonadoliberyny (aGnRH), który ma spełniać funkcję ochronną jajników (147). Przedwczesne wygasanie czynności jajników oraz wystąpienie menopauzy i związane z tym zaburzenia hormonalne są również czynnikami zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia, osteoporozy jak również problemów emocjonalnych (85). Radioterapia miednicy dodatkowo jest czynnikiem zwiększającym ryzyko poronienia lub trudności w donoszeniu ciąży z powodu zmniejszonej objętości i elastyczności macicy. Jednakże nie stwierdzono zwiększonego występowania wad

wrodzonych, czy niskiej masy urodzeniowej u dzieci urodzonych przez kobiety leczone przeciwnowotworowo w dzieciństwie niż w populacji ogólnej (144)(145)(148).

1.3.6.3. Powikłania kostne

Układ kostny człowieka pełni istotną funkcję podporową całego ciała oraz magazynuje ważne minerały jak wapń, fosfor oraz magnez. W zależności od wieku, w ludzkim szkielecie zachodzą nieustanne zmiany masy kostnej, od fazy wzrostu, poprzez konsolidację do involucji masy kostnej. Po okresie dojrzewania następuje wzrost gęstości i uwapnienia kości. Maksymalną masę kostną człowiek osiąga około 30 r.ż. (149). Wartość szczytowej masy kostnej jest zależna od czynników wewnątrzpochodnych (rasa, płeć) oraz zewnątrzpochodnych (aktywność fizyczna, choroby przewlekłe, dieta, leki). Konsekwencją niedostatecznej szczytowej masy kostnej oraz jej zwiększonej utraty jest wyższe ryzyko wystąpienia osteoporozy (150)(151). Densytometria odgrywa kluczową rolę w diagnostyce zaburzeń układu kostnego i służy do oceny mineralnej gęstości kości (ang. bone mineral density, BMD). Obniżona mineralna gęstość kości jest kolejnym niekorzystnym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego, głównie przez stosowanie leków antymetabolicznych (np. metotreksat) oraz sterydów (prednizon czy deksametazon), szczególnie przy ich przedłużonej podaży. Glikokortykosteroidy mają negatywny wpływ na proliferację i dojrzewanie osteoblastów oraz osteocytów, a także powodują resorpcję kości poprzez wtórną nadczynność przytarczyc, zmniejszenie wydzielania kalcytoniny i zwiększenia wydzielania parathormonu. W przewodzie pokarmowym zmniejszają wchłanianie wapnia i fosforanów. Tubulopatia z kwasicą cewkową obserwowana u około 50% ozdowieńców leczonych wysokimi dawkami ifosfamidu (14g/m^2) oraz objawami zespołu Fanconiego: glikozuria, utrata fosforanów oraz dwuwęglanów w moczu, obserwowana u około 5% ozdowieńców, jest przyczyną zaburzonej gospodarki wapniowo-fosforanowej i w konsekwencji zaburzeń w układzie kostnym (152)(153). Przy obniżeniu wartości Z-score u dzieci (parametr, który ocenia korelację BMD pacjenta ze średnią populacyjną BMD u dzieci w tym samym wieku i tej samej płci) w granicach od -1 do -2 rozpoznajemy osteopenię, natomiast przy Z-score < -2 oraz występowaniu objawów klinicznych, np. złamanie patologiczne, rozpoznajemy osteoporozę. U osób dorosłych WHO definiuje osteopenię, przy wartościach T-score (liczba odchyłeń standardowych od średniej BMD u zdrowych kobiet rasy kaukaskiej powyżej 30 r.ż) pomiędzy -1 do -2,5, a osteoporozą przy T-score < -2,5 (154)(155)(156).

Ważnym elementem zapobiegania powikłaniom kostnym jest odpowiednia dla wieku suplementacja wapnia oraz witaminy D.

1.3.6.4. Neurotoksyczność

Na powikłania neurologiczne najbardziej narażeni są pacjenci, którzy w dzieciństwie byli leczeni z powodu guzów mózgu. Jest to wynik połączenia intensywnej chemioterapii z zabiegiem neurochirurgicznym oraz radioterapią. Pole naświetlania jak i dawka promieniowania jest połączona z ryzykiem powikłań neurologicznych, zarówno pochodzenia ośrodkowego jak i obwodowego. Badania przeprowadzone przez CCSS dowodzą, że jest to grupa pacjentów najbardziej narażona na wystąpienie powikłań neurologicznych, jak niedosłuch, zaćma, podwójne widzenie, czy zaburzenia w koordynacji ruchowej i motorycznej, które mogą zmanifestować się najczęściej w ciągu pierwszych 5 lat od postawienia diagnozy (157)(158). U około 25% pacjentów po leczeniu guza mózgu, występuje padaczka, a ryzyko udaru po naświetlaniach OUN dawką >30 Gy, jest około 29 razy wyższe w porównaniu z populacją ogólną (120). U pacjentów, którzy otrzymywali winkrystynę (VCR), jako powikłanie wczesne, pojawia się neuropatia obwodowa. Objawia się najczęściej zniesieniem odruchów głębokich, zaburzeniami czucia dotyku, ciepła i zimna, parestezjami i osłabieniem siły mięśniowej. Niekiedy pacjentom tym towarzyszą objawy bólu neuropatycznego w postaci pieczenia, palenia czy uczucia rażenia prądem. Są to bardzo nieprzyjemne doznania, które wymagają włączenia leczenia przeciwbólowego (159). Radioterapia OUN oraz dokanałowa podaż metotreksatu w leczeniu ALL, AML i chłoniaków nieziarniczych koreluje z wystąpieniem leukencefalopatii, związanej z demielinizacją istoty białej (160)(161). Zaburzenia nastroju oraz zachowania, trudności w skupieniu i koncentracji, a także w uczeniu się i zapamiętywaniu dotyczą około 10-20% ozdowieńców, którzy wymagają wsparcia psychologicznego, a niekiedy również psychiatrycznego (160)(162).

1.3.7. Późna śmiertelność

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR -ang. Standarized mortality rate), czyli współczynnik umieralności zmodyfikowany statystycznie w celu wyeliminowania wpływu różnic w rozkładzie wieku w porównywanych populacjach, wynosi 10,7 dla pacjentów, leczonych na chorobę nowotworową. W ciągu 5-10 lat od rozpoznania choroby obserwuje się najwyższy SMR. Najczęściej jest to związane ze wznową

nowotworu (SMR 15,2). Zgony spowodowane chorobami serca (SMR 15,2) dotyczą przede wszystkim pacjentów po terapii guza Wilmsa (SMR 12,7) oraz chłoniaka Hodgkina (SMR 11,9), co jest związane z połączeniem terapii antracyklinami oraz radioterapią śródpiersia lub płuc. Choroby płuc i związane z tym zgony (SMR 8,8) dotyczą pacjentów po leczeniu ostrej białaczki szpikowej (SMR 24,9) oraz neuroblastoma (SMR 11,4) (63)(69)(163)(164).

2. Cele pracy

Celami niniejszej pracy doktorskiej są:

1. Ocena i porównanie wyników leczenia chłoniaka Hodgkina u dzieci w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (HD-97 vs. EuroNet-PHL-C1), z uwzględnieniem odmiennych cytostatyków i dawek radioterapii.
2. Analiza niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina wpływających na wyniki leczenia.
3. Ocena wybranych odległych objawów ubocznych w grupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych za pomocą protokołu HD-97 i EuroNet-PHL-C1.

3. Pacjenci i metody

3.1. Charakterystyka pacjentów

3.1.1. Charakterystyka pacjentów leczonych Protokołem HD-97 oraz Protokołem EuroNet-PHL-C1

W latach 1997 – 2015 w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu chłoniaka Hodgkina rozpoznano u 133 dzieci, w tym 71 (53,4%) chłopców w wieku 3,21 do 18,29 lat (mediana 13,61 lat; średnia 12,42 lat) oraz 62 (46,6%) dziewcząt w wieku 6,12 do 18,10 lat (mediana 15,41 lat; średnia 14,55 lat).

Pacjentów leczono za pomocą dwóch odrębnych protokołów terapeutycznych. Od roku 1997 do 2009 leczono chłoniaka Hodgkina wg programu HD-97 u 51 (56,7%) chłopców i 39 (43,3%) dziewcząt, w momencie rozpoznania w wieku od 3 – 18,29 lat (mediana: 14,13 lat; średnia: 13,13 lat), w tym 18 (20%) pacjentów w wieku < 10 r.ż. Na podstawie badania histopatologicznego postać klasyczną chłoniaka Hodgkina rozpoznano u 86 (95,5%) dzieci, a postać nieklasyczną o typie przewagi limfocytów (LP) u 4 (4,5%) dzieci. W postaci klasycznej HL najczęściej rozpoznawano typ stwardnienia guzkowego (NS) u 59 (65,6%) dzieci, typ mieszanokomórkowy (MC) u 22 (24,4%), typ bogaty w limfocyty (LR) u 4 (4,4%), a typ o zaniku limfocytów (LD) u 1 (1,1%) pacjentów. Ze względu na zaawansowanie choroby oraz brak lub występowanie objawów ogólnych B, pacjentów zakwalifikowano do stopni zaawansowania klinicznego w następujący sposób: IA – 5 (5,5%), IB – 2 (2,2%), IIA- 31 (34,5%), IIAE- 2 (2,2%), IIB- 13 (14,4%), IIIA- 6 (6,7%), IIIB- 12 (13,3%), IVA-6 (6,7%), IVB- 13 (14,4%).

W latach 2009-2015 w KOHiTP leczono według protokołu EuroNet-PHL-C1 43 dzieci, w tym 20 (46,5%) chłopców oraz 23 (53,5%) dziewcząt, w wieku 3,8 do 18,10 lat (mediana 15,43 lat; średnia 14,01 lat). Na podstawie badań histopatologicznych u wszystkich 43 (100%) pacjentów rozpoznano postać klasyczną chłoniaka Hodgkina, typ stwardnienia guzkowego (NS) u 34 (79,1%) dzieci, typ mieszanokomórkowy (MC) u 4 (9,3%), typ bogaty w limfocyty (LR) u 3 (7%), a typ o zaniku limfocytów (LD) u 2 (4,7%) pacjentów.

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania klinicznego, w tym brak lub obecność objawów ogólnych B, pacjentów zakwalifikowano do następujących grup

terapeutycznych: TG1 (grupa niskiego ryzyka) - 7 (16,3%) pacjentów w stopniu IIA; TG2 (grupa pośredniego ryzyka) – 11 (25,6%) pacjentów w stopniu IIAE- 2 (4,6%), IIB -2 (4,6%), IIIA- 7 (16,3%) i do grupy TG3 (grupa wysokiego ryzyka) - 24 (58,1%) pacjentów w stopniu IIBE-4 (9,3%), IIIB- 5 (11,7%), IIIBE- 1 (2,3%), IVA-7 (16,3%), IVB- 7 (16,3%), IVBE – 1 (2,3%). Charakterystykę wszystkich pacjentów w zależności od płci, typu histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania klinicznego, z podziałem na grupę A (pacjenci leczeni protokołem HD-97) oraz grupę B (pacjenci leczeni protokołem EuroNet-PHL-C1) przedstawiono w Tabeli 6.

Ze względów statystycznych przydzielono dzieci do 3 grup terapeutycznych: TG1 – IA, IB, IIA, TG2- IIAE, IIB, IIIA oraz TG3- IIIB, IVA, IVB.

Tabela 6. Charakterystyka pacjentów leczonych wg Programu HD-97 (Grupa A) oraz wg Programu EuroNet-PHL-C1 (Grupa B).

	Grupa A HD-97		Grupa B EuroNet-PHL-C1
Liczba dzieci	Σ	90 (67,7%)	43 (32,3%)
Płeć	M	51 (56,7%)	20 (46,5%)
	F	39 (43,3%)	23 (53,5%)
Wiek	Min 3,21 Max 18,29 Mediana 14,13		Min 3,82 Max 18,04 Mediana 15,43
Stopień zaawansowania	IA	5 (5,6%)	0 (0%)
	IB	2 (2,2%)	0 (0%)
	IIA	31 (34,5%)	7 (16,3%)
	IIAE	2 (2,2%)	2 (4,6%)
	IIB	13 (14,4%)	2 (4,6%)
	IIBE	0 (0%)	4 (9,3%)
	IIIA	6 (6,7%)	7 (16,3%)
	IIIB	12 (13,3%)	5 (11,7%)
	IIIBE	0 (0%)	1 (2,3%)
	IVA	6 (6,7%)	7 (16,3%)
	IVB	13 (14,4%)	7 (16,3%)
	IVBE	0 (0%)	1 (2,3%)
Grupa terapeutyczna	TG1	38 (42,2%)	7 (16,3%)
	TG2	21 (23,3%)	11 (25,6%)
	TG3	31 (34,5%)	24 (58,1%)
Typ histologiczny	NS	59 (65,7%)	34 (79,1%)
	MC	22 (24,4%)	4 (9,3%)
	LD	1 (1,1%)	2 (4,6%)
	LR	4 (4,4%)	3 (7%)
	LP	4 (4,4%)	0 (0%)

TG1 – grupa niskiego ryzyka (IA, IB, IIA), TG2 - grupa pośredniego ryzyka (IIAE, IIB, IIIA), TG3- grupa wysokiego ryzyka (IIBE, IIIB, IIIBE, IVA, IVB, IVBE)

NS – typ stwardnienia guzkowego, MC – typ mieszanokomórkowy, LD – typ deplekcji limfocytów, LR – typ bogaty w limfocyty, LP- postać nieklasyczna

Do dnia 29.01.2013 zakończyła się rekrutacja pacjentów do Programu EuroNet-PHL-C1 i w związku z tym wprowadzono wytyczne dalszego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina. Wprowadzono zmiany w grupie chorych o najniższym stopniu zaawansowania: IA/B, IIA. Jeśli pacjent w momencie rozpoznania miał OB ≥ 30 mm/h albo guz w śródpiersiu >200 ml, został zakwalifikowany do grupy terapeutycznej TG2, zamiast jak wcześniej do TG1, gdyż wcześniej te istotne czynniki prognostyczne nie były brane pod uwagę. Tabela 7 oraz Tabela 8 przedstawia liczbę pacjentów, którzy z powodu dodatkowych czynników prognostycznych (OB oraz objętość guza >200 ml) zostali zakwalifikowani do wyższej grupy terapeutycznej w Protokole EurNet-PHL-C1. W przypadku wartości OB oraz objętości guza dotyczyło to tych samych dwóch dziewcząt.

Tabela 7. Zmiana grupy terapeutycznej z TG1 na TG2 ze względu na OB ≥ 30 mm/h.

EuroNet-PHL-C1			EuroNet-PHL- C1 Interimphase		
OB <30 mm/h			OB <30 mm/h		
F	M	TG	F	M	TG
0	2	TG1	1	0	TG1
OB ≥ 30 mm/h			OB ≥ 30 mm/h		
F	M	TG	F	M	TG
0	1	TG1	2	0	TG2

Tabela 8. Zmiana grupy terapeutycznej z TG1 na TG2 ze względu na wielkość guza >200 ml (Bulky).

EuroNet-PHL-C1			EuroNet-PHL- C1 Interimphase		
Bulky <200 ml			Bulky <200 ml		
F	M	TG	F	M	TG
1	1	TG1	1	0	TG1
Bulky >200 ml			Bulky >200 ml		
F	M	TG	F	M	TG
0	0	TG1	2	0	TG2

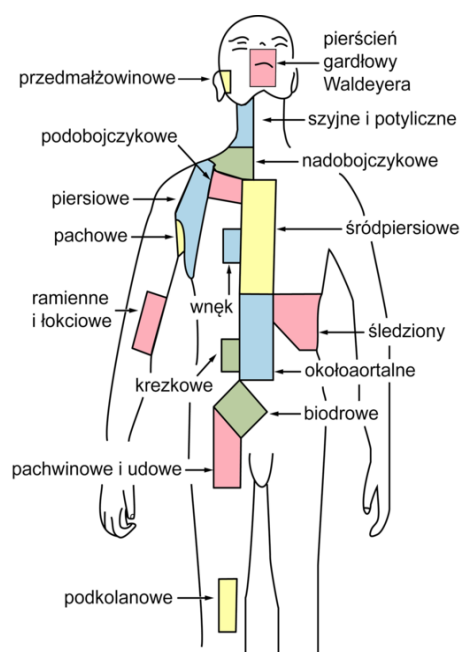
W chwili rozpoznania w grupie A wśród pacjentów OB o najniższej wartości wyniosło 2 mm/h, a najwyższe 160 mm/h (mediana 45 mm/h, średnia 57,1 mm/h), natomiast w grupie B najniższe OB wyniosło 3 mm/h, a najwyższe 152 mm/h (mediana 50 mm/h, średnia 60,2 mm/h). Wśród 90 pacjentów w grupie A, u 3 (3,4%) chłopców i 1 (1,1%) dziewczynki stwierdzono schorzenia towarzyszące: zespół Wiskotta-Aldricha, chorobę Perthesa, agenezję lewej nerki oraz niedomykalność zastawki dwudzielnej II stopnia.

Wśród 43 pacjentów w grupie B u 7 (16,3%) chłopców i 4 (4,5%) dziewczynek stwierdzono choroby, rozpoznane przed diagnozą nowotworu: niedorozwój umysłowy, dwukrotnie zespół ataksja-teleangiektazja, chorobę Perthesa, zwężenie nadpęcherzowe lewego moczowodu, nadczynność tarczycy, prawostronny łuk aorty, niedomykalność zastawki aortalnej, rozszczep wargi i podniebienia oraz astmę oskrzelową. Czas obserwacji wszystkich pacjentów wynosił od 3 do 212,9 miesięcy (mediana 53,8 miesiąca, średnia 61,8 miesiąca)

3.2. Leczenie oraz kwalifikacja do grup terapeutycznych

3.2.1. Protokół HD-97

W latach 1997-2009 w ośrodkach tworzących Polską Grupę Pediatriczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) obowiązywał Program HD-97. Był to program oparty na wielolekowej chemioterapii, skojarzonej z radioterapią. Biopsja otwarta węzła chłonnego lub guza śródpiersia drogą torakoskopii lub torakotomii była kluczowa do rozpoznania histopatologicznego. Przed włączeniem leczenia istotne było wykonanie badań obrazowych, dostępnych w ówczesnym czasie. Do obowiązkowych badań obrazowych zaliczało się: zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej w pozycji przednio-tylnej i bocznej (istotny był wymiar wewnętrzny klatki piersiowej na poziomie Th 5/6), w każdym przypadku tomograf komputerowy z kontrastem klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą oraz głowy w przypadku podejrzenia zajęcia OUN. Obowiązkowo wykonywano usg szyi, pach oraz jamy brzusznej z miednicą, a także scyntyografię wątroby i śledziony oraz scyntyografię kości przy podejrzeniu ich zajęcia. Trepanobiopsja była wykonywana obligatoryjnie w przypadku dzieci z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w stopniu wyższym niż IA/IB i zawsze przy podejrzeniu naciekania szpiku kostnego, czego objawem były bóle kostne czy nieprawidłowe wyniki morfologii krwi obwodowej. Stopień zaawansowania choroby określano wg klasyfikacji z Cotswold z 1989 r., co jest modyfikacją klasyfikacji z Ann Arbor z 1971 r. Do tego celu określono limfatyczne regiony, których ilość była istotna, aby prawidłowo zakwalifikować pacjenta do odpowiedniego stopnia zaawansowania. Rycina 6 przedstawia limfatyczne regiony dla ustalenia stopnia zaawansowania w chłoniaka Hodgkina.



Rycina 6. Limfatyczne regiony dla ustalenia stopnia zaawansowania w chorobie Hodgkina (165).

Największy wymiar pojedynczego węzła i pakietu węzłów umiejscowionego obwodowego lub zlokalizowanego w jamie brzusznej oceniano w skali wyrażonej w jednostkach (j.). Suma jednostek określa masę guza na obwodzie, a indeks guza śródpiersia wylicza się z podzielenia liczby określającej największy wymiar poprzeczny guza śródpiersia przez wymiar wewnętrzny klatki piersiowej na poziomie Th5/6 (Tabela 9).

Tabela 9. Wymiary mas węzłowych.

Liczba jednostek	Największy wymiar węzła chłonnego	Wymiar poprzeczny wnęki płuca	Indeks guza śródpiersia
1j	<2 cm	<5 cm	<0,25
2j	2-5 cm	5-7 cm	0,25-0,33
3j	>5 cm	>7 cm	>0,33

The bar chart displays the annual number of publications from 1970 to 2020. The y-axis represents the number of publications, ranging from 0 to 180 in increments of 20. The x-axis represents the years, grouped by decades: IA (1970s), IIA (1980s), IIIA (1990s), and IVB (2000s-2020s). A red horizontal line is drawn at the 50 mark on the y-axis. The chart shows a general upward trend in publication numbers over time, with a significant increase starting around 2000. The number of publications peaks at approximately 160 in the year 2010 and remains high through 2020.

Pacjentów w wieku >10 r.ż. i z całkowitą masą guza>8j było 58 (64,4%), a typ histopatologiczny LD stwierdzono u 1 (1,1%) pacjenta.

43

Tabela 10. Schemat postępowania u pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania oraz obecności czynników niekorzystnej prognozy.

Stopień zaawansowania	Chemioterapia	Dawka radioterapii	Kolejność cykli i radioterapii
IA z niekorzystnymi czynnikami, IB	2 x B-DOPA 1 x MVPP	15-30 Gy	2 x B-DOPA 1 x MVPP RT
IIA z niekorzystnymi czynnikami	2 x B-DOPA 2 x MVPP	15-30 Gy	2 x B-DOPA 1 x MVPP RT 1 x MVPP
IIAHR (wiek >10r.ż, gdy masa guza >8j) IIB, IIIA	3 x B-DOPA 3 x MVPP	15-30 Gy	2 x B-DOPA 2 x MVPP RT okolicy nadprzeponowej 1 x MVPP RT okolicy podprzeponowej 1 x B-DOPA
IIIB, IVA, IVB Każdy stopień z LD	4 x B-DOPA 4 x MVPP	15-30 Gy	3 x B-DOPA 3 x MVPP RT okolicy nadprzeponowej 1 x MVPP RT okolicy podprzeponowej 1 x B-DOPA

Protokół HD-97 rozróżniał również grupę pacjentów o pomyślnej prognozie, którzy z założenia leczeni byli wyłącznie chemioterapią. Do czynników korzystnej prognozy zaliczano: całkowitą masę guza <9 j., przy czym największy wymiar pojedynczego guza <6 cm i liczbę zajętych regionów limfatycznych <3; OB <50 mm/h oraz każdy typ histopatologiczny chłoniaka Hodgkina poza typem LD. W momencie braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach chemioterapii, tzn. zmniejszenie się pierwotnych wymiarów guza o mniej niż 70%, oraz brak całkowitej remisji po wszystkich cyklach określonych w programie leczenia, pacjenci otrzymywali dodatkowo radioterapię. Za **całkowitą remisję** przyjęto utrzymujące się co najmniej przez miesiąc, całkowite ustąpienie wszystkich klinicznych i radiologicznych objawów choroby, wykluczając zmiany związane z leczeniem, np. włóknienie płuc po napromienianiu. Jako **remisję niepewną** określono dobry stan kliniczny, gdzie poza pewnymi zmianami

radiologicznymi w miejscu pierwotnej zmiany chorobowej (bez związku z leczeniem), nie stwierdza się klinicznych oznak choroby. **Remisję częściową** zdefiniowano jako regresję wszystkich mierzalnych zmian chorobowych o co najmniej 50% oraz obiektywną poprawę objawów klinicznych oraz ustąpienie objawów ogólnych przy ich obecności na początku choroby. **Brak remisji** oznaczał regresję mierzalnych zmian o mniej niż 50% oraz utrzymywanie się objawów ogólnych. Jako **progresję** choroby zdefiniowano zwiększenie wymiarów ogniska pierwotnego o więcej niż 25% lub pojawienie się nowych zmian chorobowych, a także ponowne lub *de novo* pojawienie się objawów ogólnych, których obecność nie mogła być wyjaśniona w inny sposób.

Tabela 11 przedstawia schemat postępowania u pacjentów z korzystnymi czynnikami prognostycznymi.

Tabela 11. Schemat postępowania u pacjentów z korzystnymi czynnikami prognostycznymi

L.p.	Stopień zaawansowania	Rodzaj i kolejność chemioterapii	Ewentualna radioterapia, przy braku odpowiedzi
1	IA	2 x B-DOPA, 2 x MVPP	Po 3 lub 4 cyklach chemioterapii
2	IIA	2 x B-DOPA, MVPP, B-DOPA, MVPP	Po 3 lub 5 cyklach chemioterapii

Dla pacjentów w stopniu zaawansowania IA i IIA chemioterapia oparta była na 2 cyklach B-DOPA oraz 2 cyklach MVPP, a liczba i kolejność cykli uzależniona była od grupy ryzyka. Radioterapia jako element niezbędny w leczeniu chłoniaka Hodgkina w Protokole HD-97, szczególnie w grupie pacjentów bez obecności korzystnych czynników prognostycznych przeprowadzana była w zależności od stopnia zaawansowania choroby po 3 do 6 cykli leczenia. Napromienianie ograniczono do obszarów zajętych chorobą i rozpoczynało się od miejsca, w którym obserwowano brak zadowalającej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 3 cyklach chemioterapii. Dla wszystkich stopni zaawansowania została ustalona dawka napromieniania 15 Gy w ciągu 2 tygodni. Wyższą dawkę 25 Gy stosowało się na pole, w którym był wstępnie zlokalizowany duży guz (wielkość >6 cm, wymiar poprzeczny guza w śródpiersiu > 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na wysokości Th5/6). Dawka 30 Gy dopuszczalna była na miejsca, gdzie zmiany chorobowe zmniejszyły się o mniej niż 70% wielkości guza pierwotnego. W przypadku przerzutów w płucach pacjent otrzymywał dodatkowo dawkę 12 Gy, w wątrobie 12-15 Gy, w

śledzienie 20 Gy, w kościach 20-30 Gy, a OUN – 24 Gy w ciągu 2 tygodni. Między zaplanowaną chemioterapią a zakończeniem radioterapii konieczna była 2-4 tygodniowa przerwa. Tabela 12 przedstawia schemat chemioterapii B-DOPA trwający 5 dni, a Tabela 13 chemioterapii MVPP, trwający 10 dni.

Tabela 12. Schemat leczenia B-DOPA.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5
Prednizon 40 mg/m ² /d p.o.	X	X	X	X	X
Dakarbazyna 150 mg/m ² i.v./2h	X	X	X	X	X
Winkrystyna 1,5 mg/m ² i.v.	X				X
Adriamycyna 60 mg/m ² i.v./6h	X				
Bleomycyna 4 mg/m ² i.v./2h		X			X

Tabela 13. Schemat leczenia MVPP.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Prednizon 40 mg/m ² /d p.o.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prokarbazyna 100 mg/m ² /d p.o.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Winblastyna 6 mg/m ² i.v.	X							X		
Nitrogranulogen 6 mg/m ² i.v.	X							X		

W przypadku progresji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie pacjenci otrzymywali tzw. chemioterapię ratującą (ang. salvage therapy). Był to cykl IEP (Tabela 14), który oparty był o cytostatyki wcześniej nie stosowane w leczeniu I linii (ifosfamid, etopozyd oraz prednizon w większej dawce niż dotychczas) oraz schemat ESHAP (Tabela 15) (etopozyd, cisplatyna, cytarabina oraz metyloprednizolon), po którym pacjenci otrzymywali czynnik wzrostu granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, GCS-F) w celu mobilizacji i separacji komórek macierzystych niezbędnych do autotransplantacji szpiku kostnego.

Tabela 14. Schemat leczenia IEP.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7
Ifosfamid 2000 mg/m ² /d/22h i.v.	X	X	X	X	X		
Mesna 700 mg/m ² /d w bolusie	X						
Mesna 2000 mg/m ² /d + 3000ml płynów/m ² /d i.v.	X	X	X	X	X	X	X
Etopozyd 125 mg/m ² /d/1-2h i.v.	X	X	X	X	X		
Prednizon 100 mg /m ² /d w 3 dawkach p.o.	X	X	X	X	X		

Tabela 15. Schemat leczenia ESHAP.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5
Cisplatyna 25 mg/m ² /d/22h i.v.	X	X	X	X	
Etopozyd 40 mg/m ² /d /1h i.v.	X	X	X	X	
Metyloprednizolon 500 mg/d p.o./i.v.	X	X	X	X	X
Cytarabina 2000 mg/m ² /d /3h i.v.					X

3.2.2. Protokół EuroNet-PHL-C1

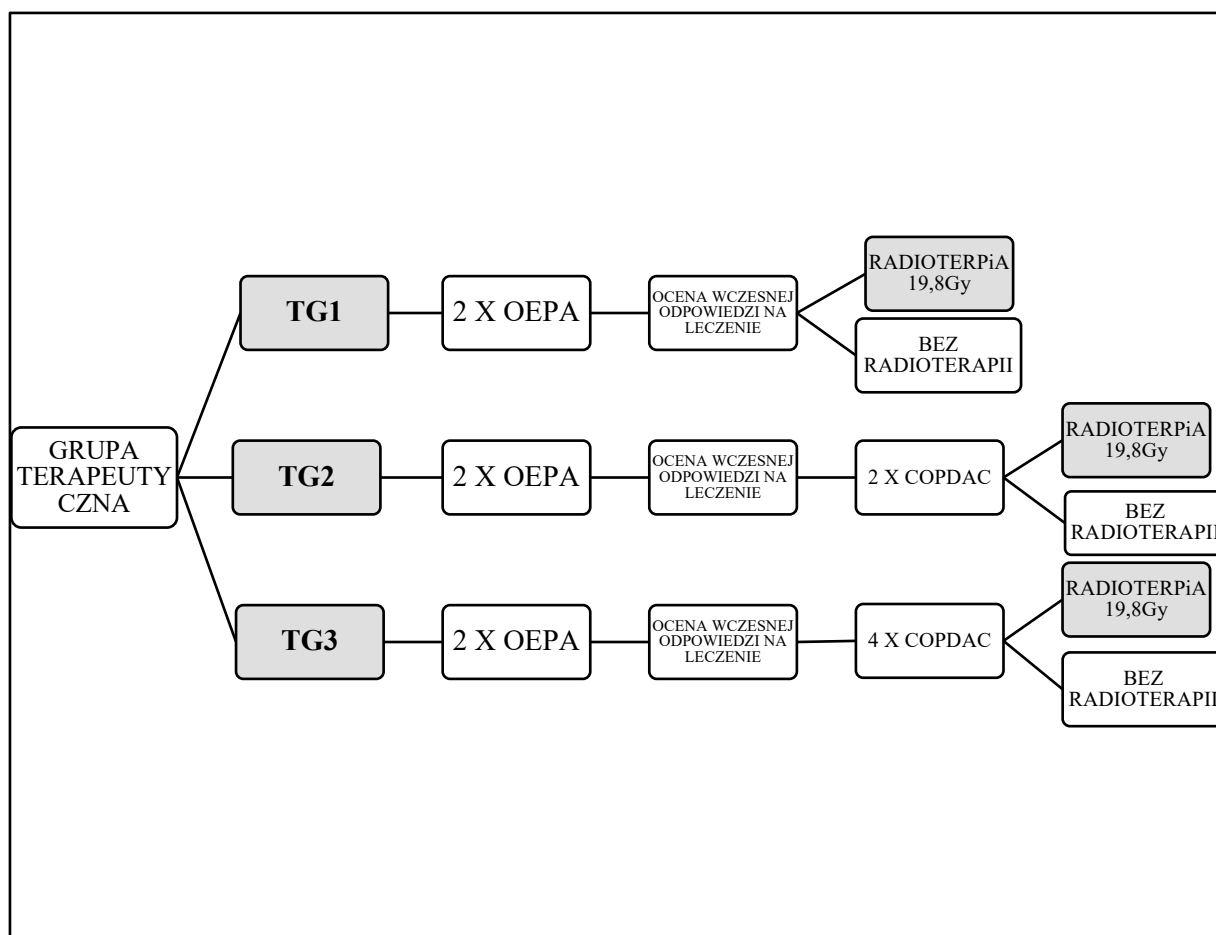
W latach 2009 -2015 wprowadzono przez PPGLBC do leczenia klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina Protokół EuroNet-PHL-C1, który był jednocześnie wieloośrodkowym, niekomercyjnym, międzynarodowym badaniem klinicznym z randomizacją w grupie terapeutycznej TG2 i TG3. Ośrodek poznański nie brał udziału w badaniu klinicznym i zgodnie z rekomendacjami koordynatora krajowego ds. leczenia chłoniaka Hodgkina, pacjenci byli leczeni jednym wybranym ramieniem. Przeprowadzenie badania na tak dużą skalę miało na celu optymalizację leczenia skojarzonego i uniknięcie odległych powikłań. Szczególnie ważna w tym względzie była decyzja o kwalifikacji do radioterapii, która niezależnie od typu histopatologicznego chłoniaka Hodgkina, była uwarunkowana w każdym stadium zaawansowania klinicznego i grupy terapeutycznej od odpowiedzi po 2 cyklach chemioterapii. Badanie histopatologiczne i potwierdzenie wyniku w warszawskim ośrodku referencyjnym było pierwszym kluczowym krokiem do zakwalifikowania pacjenta do programu terapeutycznego. Warunkiem niezbędnym była klasyczna postać chłoniaka Hodgkina i brak stwierdzonych przeciwciał CD20+ w badaniu immunohistochemicznym.

W celu dokonania odpowiedniego przyporządkowania do stopnia zaawansowania klinicznego a następnie grupy terapeutycznej, niezbędne było wykonanie badań obrazowych: KT klatki piersiowej, w zależności od dostępności badanie MRI/KT szyi, jamy brzusznej i miednicy. Istotną pozycję w badaniach obrazowych miało badanie PET-CT całego ciała, ze względu na jego rolę w ocenie odpowiedzi na leczenie. Trepanobiopsja była dopuszczalna u chorych w stopniu zaawansowania powyżej IIA, jednakże zajęcie szpiku kostnego można było również stwierdzić na podstawie badania PET-CT, jeśli również było potwierdzone w badaniu MRI w tym samym regionie i stwarzało to możliwość rezygnacji z inwazyjnej procedury. Klasyfikacja do stopnia zaawansowania oparta była na klasyfikacji Cotswold zmodyfikowanej z Ann Arbor. Do stopnia IV kwalifikowano pacjentów z zajęciem wątroby, szpiku kostnego, płuc oraz kości. Do rozpoznania zajęcia płuc wystarczyły co najmniej 3 zmiany o charakterze przerzutów lub 1 zmiana, która ma więcej niż 10 mm. Kwalifikacja do grup terapeutycznych opierała się również o brak (A) lub obecność objawów ogólnych (B). Tabela 16 przedstawia możliwe zajęte przez chłoniaka Hodgkina regiony węzłowe, których dokładna lokalizacja była istotna dla zaplanowania ewentualnej radioterapii.

Tabela 16. Lokalizacja regionów węzłowych dla ustalenia odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego.

Regiony węzłowe	
1.	Pierścień Waldeyera prawy i lewy
2.	Region szyjny prawy i lewy
	• górny sięgający do górnej krawędzi krtani
	• dolny do dołu nadobojczykowego,
3.	Region nadobojczykowy prawy i lewy
4.	Region podobojczykowy prawy i lewy
5.	Pachowy prawy i lewy
6.	Wnęka płuc prawa i lewa
7.	Śródpiersie
	• górne śródpiersie sięgające do rozdwojenia tchawicy
	• środkowe śródpiersie od wnęk płuc do ostrogi tchawicy
	• dolne śródpiersie sięgające do przepony
8.	Region nadprzeponowy: wnęka przepony
9.	Śledziona
10.	Wnęka śledziony
11.	Wnęka wątroby
12.	Węzły okołokrezkowe
13.	Węzły okołoaortalne
14.	Węzły biodrowe
15.	Węzły pachwinowe: pachwinowe i udowe

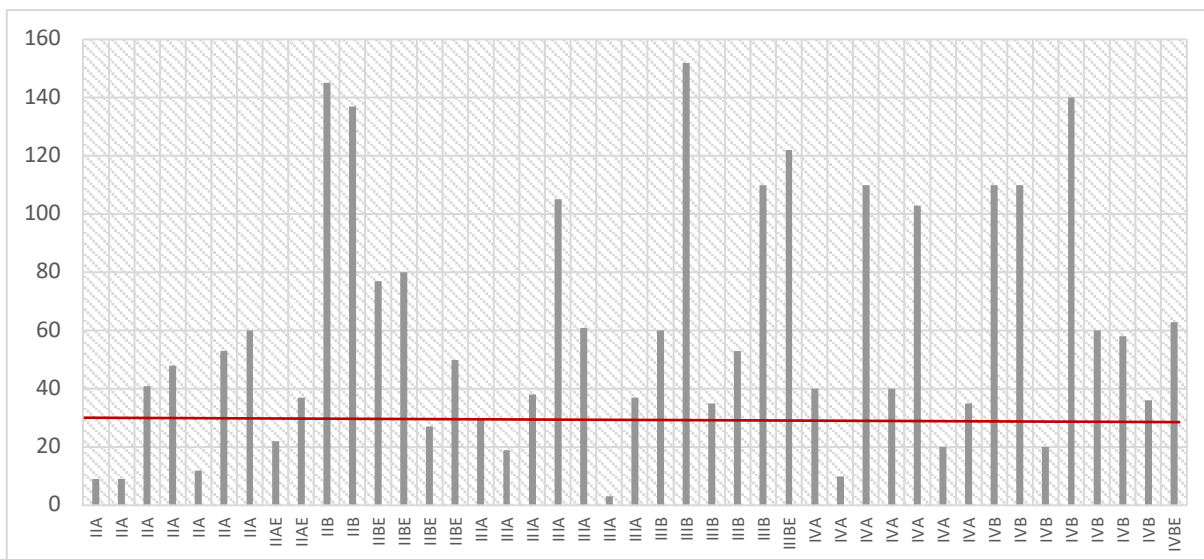
Cały protokół leczenia zakładał w zależności od grupy terapeutycznej realizację od 2 do 6 cykli chemioterapii z czasem leczenia od 6 do 30 tygodni. Przedstawiono go na Rycinie 8.



Rycina 8. Protokół leczenia EuroNet-PHL-C1

TG1- IA/B, IIA; TG2 – IAE/BE, IIAE, IIB, IIIA (po 29.01.2013 dodatkowo IA/B oraz IIA, gdy OB >30 mm/h oraz guz śródpiersia >200 ml); TG3 – IIIB, IVA/B

Do czynników niekorzystnych w tym protokole leczniczym zaliczono $OB \geq 30$ mm/h i objętość guza > 200 ml (tzw. Bulky). Wśród grupy pacjentów leczonych protokołem EuroNet-PHL-C1/C1 Interim dzieci z $OB \geq 30$ mm/h było 33 (76,7%), w tym w grupie IIA – 4 (9,2%), IIAE – 1 (2,3%), IIB – 2 (4,6%), IIBE – 3 (6,9%), IIIA – 5 (11,5%), IIIB – 5 (11,5%), IIIBE – 1 (2,3%), IVA – 5 (11,5%), IVB – 6 (13,8%), IVBE – 1 (2,3%) pacjentów, co przedstawia wykres na Rycinie 9.



Rycina 9. OB w momencie rozpoznania u pacjentów leczonych wg Programu EuroNet-PHL-C1.

Pacjentów z objętością guza >200 ml było 33 (76,7%).

Dla wszystkich grup terapeutycznych początek terapii był taki sam. Wszyscy pacjenci otrzymywali dwukrotnie cykl OEPA. Jeden cykl trwał 15 dni, a kolejny zaczynał się 29 dnia począwszy od 1 dnia cyklu. Schemat oparty był o prednizon, winkrystynę, doksorubicynę oraz etopozyd (w przypadku reakcji uczuleniowej etopophos). Pacjenci w grupie TG1 otrzymywali tylko 2 schematy OEPA, którego schemat przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Schemat OEPA wg Programu EuroNet-PHL-C1.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Prednizon 60 mg/m ² /d p.o.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Winkrystyna 1,5 mg/m ² i.v.	X							X							X
Doksorubicyna 40mg/m ² i.v./4h	X														X
Etopozyd 125mg/m ² i.v./2h	X	X	X	X	X										

Po 2 cyklach OEPA wykonywane były badania obrazowe regionów zajętych chorobą. Badania musiały być wykonywane tą samą techniką obrazowania, w celu adekwatnej oceny odpowiedzi na leczenie. Badania KT i MRI wykonywane były między 10-14 dniem, a badanie PET-CT między 14-17 dniem od zakończenia cyklu. Od odpowiedzi na leczenie uzależniano przeprowadzenie radioterapii, która miała miejsce po zakończonej chemioterapii. W przypadku grup terapeutycznych TG2 i TG3 pacjenci otrzymywali od 2 do 4 cykli COPDAC, które trwały 15 dni, a przerwa między nimi wynosiła 2 tygodnie od ostatniego dnia cyklu. Na cykl COPDAC składały się: Prednizon, Winkrystyna, Dakarbazyna i Cyklofosfamid. Dawkowanie tych cytostatyków wraz z częstotliwością podawania przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Schemat COPDAC wg Programu EuroNet-PHL-C1.

Dzień cyklu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Prednizon 40 mg/m ² /d p.o.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Winkrystyna 1,5 mg/m ² i.v.	X							X							
Dakarbazyna 250mg/m ² i.v./30 min	X	X	X												
Cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v./60min	X							X							
Mesna 500mg/m ² i.v./24h	X							X							

W ocenie odpowiedzi na leczenie przeprowadzano analizę wszystkich mierzalnych mas węzłowych okolic zajętych przez proces nowotworowy. Każdą masę węzłową przy rozpoznaniu choroby mierzono i oceniano w ml. Przyjęto kształt masy węzłowej jako elipsoidę i objętość wyliczano ze wzoru: $V = (a \times b \times c) / 2$, gdzie a, b, c oznaczają główne osie elipsoidy. Wiarygodna ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa pod warunkiem wykonania badań obrazowych tą samą techniką obrazowania zarówno przy rozpoznaniu choroby, jak i po zakończeniu chemioterapii. Biorąc pod uwagę wielkość zmian węzłowych we wczesnej, jak i późnej ocenie remisji Protokół EuroNet-PHL-C1 definiował odpowiedź na leczenie w zależności od procentu regresji zmian węzłowych.

1. Całkowita remisja miejscowa (ang. local complete remission, localCR)

- objętość masy resztkowej jest mniejsza lub równa 5% wyjściowej masy guza w badaniu KT/MRI i
- objętość masy resztkowej wynosi mniej lub równie 2 ml

2. Całkowita remisja miejscowa niepotwierdzona (ang. local complete remission unconfirmed, local CRu)

- objętość masy resztkowej jest mniejsza lub równa 25% wyjściowej masy guza **lub**
- objętość masy resztkowej jest mniejsza lub równa 2 ml

3. Częściowa remisja miejscowa (ang. local partial remission, localPR)

- brak localCR i localCRu
- objętość masy resztkowej jest mniejsza lub równa o 50% wyjściowej masy guza **lub** objętość masy resztkowej jest mniejsza lub równa 5 ml.

4. Stabilizacja miejscowa (ang. local no change, localNC)

- brak localCR i localCRu
- brak localPR

5. Progresa miejscowa (ang. local progression, localPR)

- objętość guza resztkowego jest co najmniej o 125% większa niż wyjściowa masa guza lub
- obserwowany jest wzrost masy guza resztkowego w porównaniu do najlepszej wcześniejszej odpowiedzi na leczenie.

Protokół EuroNet-PHL-C1 zakładał również ocenę odpowiedzi przy zmianach, których nie można zmierzyć, np. zmiany przerzutowe w kościach, szpiku kostnym, czy wątrobie. Wyróżniono 3 kategorie odpowiedzi na leczenie (miejscowo wykrywalne, niewykrywalne oraz miejscowa progresja) w oparciu o badania obrazowe (PET-CT, scyntygrafia kości), badanie kliniczne jak również trepanobiopsję. W oparciu o ocenę regresji zmian węzłowych, pozawęzłowych oraz badanie przedmiotowe i podmiotowe pacjenta wyróżniono 5 kategorii statutu chorego w określonych punktach ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie.

1. Remisja całkowita (ang. complete remission CR)

- brak objawów choroby i
- brak nowych zmian świadczących o czynnym procesie nowotworowym i

- wszystkie zmiany węzłowe i pozawęzłowe są określone jako localCR i są niewykrywalne

2. Remisja całkowita niepotwierdzona (ang. complete remission unconfirmed, CRu)

- brak CR i
- brak objawów choroby i
- brak nowych zmian świadczących o czynnym procesie nowotworowym i
- wszystkie zmiany węzłowe osiągnęły co najmniej localCRu

3. Częściowa remisja (ang. partial remission, PR)

- brak CR i CRu
- brak objawów choroby i
- brak nowych zmian świadczących o czynnym procesie nowotworowym i
- brak progresji we wszystkich zajętych wstępnie węzłach chłonnych oraz okolicach pozawęzłowych
- wszystkie zmiany węzłowe osiągnęły co najmniej localPR

4. Brak zmian (ang. no change, NC)

- brak CR, CRu i PR
- brak progresji choroby

5. Progresja (ang. progression, PRO) / Wznowa (ang. relapse, R)

- pojawiły się objawy choroby, które już ustąpiły, lub których wcześniej nie było lub
- pojawiły się nowe zmiany przerzutowe
- przynajmniej jedna zmiana węzłowa jest oceniona jako localPR lub ulegają powiększeniu lub zwiększonej liczbie zmiany pozawęzłowe.

W zależności od ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz badania PET-CT wyodrębniono grupy ryzyka, gdzie radioterapia jest niezbędnym elementem dalszego leczenia. Tabela 19 przedstawia sposób kwalifikacji do grupy adekwatnej i nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie po 2 cyklach chemioterapii.

Tabela 19. Klasyfikacja do radioterapii w zależności od odpowiedzi na leczenie po 2 cyklach OEPA

OGÓLNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE	ODPOWIEDŹ W BADANIU PET-CT			
	PET-CT NEGATYWNY	PET-CT NIEJASNY /LOCAL CR	PET-CT NIEJASNY/BRAK LOCAL CR	PET-CT POZYTYWNY
CR	AR1	AR1		AR1
CR_u	AR2	AR2	IR_u	IR
PR	AR2	AR2	IR_u	IR
NC	IR_u	IR_u	IR_u	IR

AR1 – odpowiedź adekwatna – brak radioterapii

AR2 – odpowiedź adekwatna – brak radioterapii

IR_u – niepotwierdzona odpowiedź nieadekwatna – radioterapia

IR – odpowiedź nieadekwatna – radioterapia

PET-CT niejasny – badanie nie zostało wykonane lub z powodów technicznych problemów powstały artefakty w trakcie badania

Radioterapia w grupie terapeutycznej TG1 powinna się odbyć najpóźniej do 35 dnia po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii, a w grupie TG2 i TG3 do 25 dnia od zakończenia cyklu. Wszyscy pacjenci z niepotwierdzoną nieadekwatną odpowiedzią (IR_u) oraz odpowiedzią nieadekwatną (IR) otrzymali naświetlania na wszystkie wstępnie zajęte regiony limfatyczne z marginesem 1-2 cm, w dawce całkowitej 19,8 Gy w 11 frakcjach; dawka frakcyjna wynosiła 1,8 Gy. Dzieci z masą resztkową otrzymywały boost radioterapii (PTV2) w dawce 10 Gy w 5 frakcjach po 2 Gy. Dodatkowa dawka napromienia nie powiększa pola naświetlania, tylko intensyfikuje konkretne miejsce w zajęтым pierwotnie regionie, które nie uzyskało odpowiedniej odpowiedzi na leczenie. Tabela 20 przedstawia objętości masy resztkowej guza, które kwalifikują pacjenta do dodatkowej dawki napromieniania (PTV2).

Tabela 20. Objętości masy resztkowej guza kwalifikujące do dodatkowej dawki radioterapii.

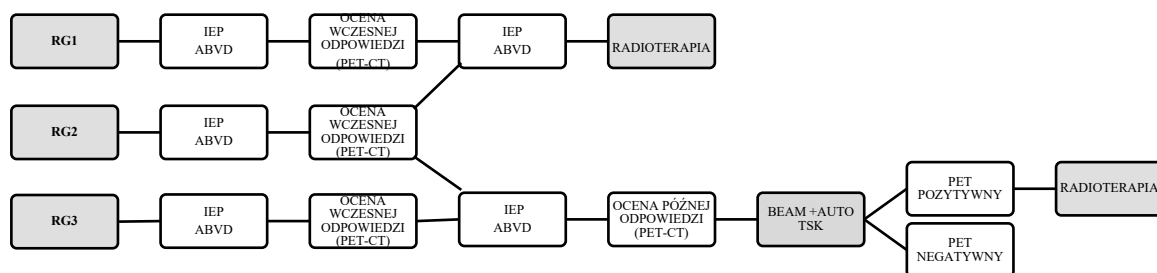
Wskazania do dodatkowego napromieniania (PTV ₂)				
Masa resztkowa	>25% objętości początkowej guza (≤ 75% redukcji objętości guza)		≤ 25% objętości początkowej guza (>75% regresji guza)	
	≤ 5 cm ³	> 5 cm ³	≤ 100 cm ³	> 100 cm ³
Dawka PTV ₂	Brak	10 Gy boost	Brak	10 Gy boost

Szacowana objętość: średnica D1 x D2 x D3 x 0,5

Objętość 5 cm³ odpowiada kuli o średnicy 2,2 cm

Objętość 100 cm³ odpowiada kuli o średnicy 5,8 cm.

Progresję choroby rozpoznawano w trakcie leczenia przeciwnowotworowego do 3 miesięcy po zakończeniu chemioterapii lub radioterapii. **Wznowę wczesną** rozpoznawano od 3 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, a **wznowę późną** po upływie roku od zakończenia leczenia. Przed ostatecznym rozpoznaniem progresji lub wznowy choroby obowiązywała biopsja podejrzanej zmiany w celu potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego, a następnie wykonywano wszystkie badania obrazowe w celu ocenienia rozległości zmian. Kwalifikacja do grupy terapeutycznej leczenia II linii zależała głównie od czasu, który upłynął od zakończenia terapii. Chemioterapia oparta była na lekach cytostatycznych, które były również stosowane w leczeniu I linii, z różnicą w dawkowaniu leków. Rycina 10 przedstawia schemat postępowania u pacjentów w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia oraz od grupy terapeutycznej w trakcie pierwotnej terapii. Odpowiedź na leczenie oparto o ocenę regresji guza w badaniach obrazowych, a także na odpowiedź metaboliczną w badaniu PET-CT.



Rycina 10. Schemat postępowania u pacjentów z progresją oraz wznową chłoniaka Hodgkina.

RG1- późna wznowa po leczeniu TG1; RG2 – wczesna wznowa (niezależnie od pierwotnej grupy terapeutycznej lub późna wznowa po leczeniu TG2/TG3); RG3- progresja choroby.

IEP – chemioterapia II linii; ABVD- chemioterapia II linii

W cyklu ABVD (Tabela 21) pacjenci obok doksorubicyny i dakarbazyny, które stosowane były w I linii leczenia, otrzymywali również nowe cytostatyki: bleomycynę oraz winblastynę. Wszystkie cytostatyki podawano w 1 i 15 dniu cyklu.

Tabela 21. Schemat ABVD

Dzień cyklu	1	15
Doksorubicyna 25 mg/m ² /d	X	X
Bleomycyna 10 mg/m ² /d	X	X
Winblastyna 6 mg/m ² /d	X	X
Dakarbazyna 375 mg/m ² /d	X	X

Pacjenci z grupy RG2 w zależności od uzyskanego efektu terapeutycznego na leczenie po cyklu IEP oraz ABVD byli kwalifikowani do radioterapii na zakończenie leczenia przy odpowiedzi adekwatnej lub do autologicznego przeszczepu szpiku kostnego przy odpowiedzi nieadekwatnej. Mobilizację komórek macierzystych w grupie terapeutycznej RG3 przeprowadzano po I cyklu IEP, ponieważ wszyscy pacjenci z tej grupy byli zakwalifikowani do autotransplantacji szpiku kostnego, natomiast u pacjentów z grupy

RG2 mobilizację komórek macierzystych przeprowadzano po 2 cyklu IEP, w momencie braku odpowiedzi na wstępne leczenie. Dawkę radioterapii 25-30 Gy na zajęte regiony, otrzymywali pacjenci, u których wcześniej nie przeprowadzano naświetlań, dawkę 20-25 Gy otrzymywali pacjenci po wcześniejszej radioterapii dawką 19,8 Gy. W sytuacji, gdy w trakcie leczenia I linii chorzy otrzymali dawkę promieniowania większą niż 19,8 Gy, w sytuacji konieczności ponownej radioterapii dawka promieniowania nie przekraczała 20 Gy.

3.3. Metody badań

3.3.1. Baza danych

Baza danych dla pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina została utworzona w Programie Excel w 2009 roku oraz systematycznie uzupełniana do 2019 roku o aktualne wyniki badań krwi oraz badań obrazowych pacjentów w oparciu o dane medyczne z Programu Eskulap, indywidualne karty pacjenta z Poradni Onkologicznej oraz przeprowadzoną ankietę telefoniczną lub mailową z rodzicami pacjenta lub pacjentem.

3.3.2. Metody statystyczne

Analizę wyników leczenia oraz odległych powikłań dzieci leczonych na chłoniaka Hodgkina w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej w latach 1999-2015 przeprowadzono za pomocą programu statystycznego R core team 2020 (166). W obliczeniach metodą Kaplana-Meiera uwzględniono prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (probability of event free survival, pEFS), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy (probability of relapse free survival, pRFS), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (probability of progression free survival, pPFS) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (probability of overall survival, pOS). Zostały one zdefiniowane od daty rozpoznania do daty pierwszego niekorzystnego zdarzenia i daty ostatniej obserwacji. Do niekorzystnych zdarzeń zaliczono progresję choroby, wznowę choroby, zgon oraz wtórny nowotwór. EFS obliczono jako czas od rozpoznania choroby do zakończenia obserwacji lub wystąpienia niekorzystnego zdarzenia; RFS – czas od remisji do wznowy; PFS – czas od rozpoznania choroby do progresji, OS – czas od rozpoznania do zgonu. Porównanie krzywych przeżycia obliczonych dla dwóch grup terapeutycznych oceniono testem long-rank.

3.3.2.1. Weryfikacja normalności rozkładu zmiennych

Rozkład normalny zmiennych był weryfikowany za pomocą testu W Shapiro-Wilka. W przypadku, gdy wynik testu był nieistotny ($p > 0.05$), przyjmowano hipotezę o normalności rozkładu zmiennej i zastosowano odpowiednie testy parametryczne. W przeciwnym wypadku używano testów nieparametrycznych. Testy nieparametryczne używane były również wtedy, kiedy podczas porównywania dwóch zmiennych zależnych, jedna z nich nie posiadała rozkładu normalnego.

3.3.2.2. Metody opisowe

Do opisu zmiennych użyto średniej oraz odchylenia standardowego, w momencie spełnienia założenia o normalności rozkładu. Zmienne, które nie spełniały kryterium normalności opisywane były za pomocą mediany oraz zakresu. Zmienne binarne zostały przedstawione za pomocą odsetka występowania jednej z nich.

3.3.2.3. Zmienne grupujące

Do zmiennych grupujących wliczono: protokół leczenia, grupę zaawansowania, płeć, radioterapię, progresję, wznowę, przeszczep szpiku kostnego, wtórny nowotwór oraz zgon pacjenta. W celu ujednolicenia obu grup pacjentów leczonych odrębnymi protokołami terapeutycznymi, przydzielono dzieci do 3 grup terapeutycznych, zgodnie z zasadami kwalifikacji stopnia zaawansowania w Protokole EuroNet-PHL-C1. W ten sposób do grupy TG1 przypisano pacjentów w stopniu IA, IB, IIA; do grupy TG2 pacjentów w stopniu IIAE, IIB, IIIA; a do grupy TG3 zakwalifikowano pacjentów w stopniu IIBE, IIIB, IIIBE, IVA, IVB i IVBE.

3.3.2.4. Metody nieparametryczne

Z powodu braku rozkładu normalnego zmiennych wykorzystywano test U-Manna-Whitney'a dla porównania dwóch zmiennych niepowiązanych oraz test ANOVA Kruskala-Wallis'a dla porównania trzech zmiennych niepowiązanych. Dokładny test Fishera posłużył do porównania licznosci cech zmiennych binarnych, natomiast do badania zależności między zmiennymi wykorzystano korelację nieparametryczną Spearmana.

3.3.2.5. Istotność statystyczna

W każdym z testów za istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0.05$. Wartości p w zakresie od 0.05 do 0.1 traktowano jako trend ku istotności statystycznej (167).

3.3.3. Ocena stanu zdrowia

Każdy pacjent po zakończonym leczeniu onkologicznym był regularnie kontrolowany w Poradni Onkologicznej. Każdy z zastosowanych protokołów terapeutycznych zawierał schemat postępowania z pacjentami po zakończonym leczeniu terapeutycznym w trakcie opieki ambulatoryjnej. U pacjentów objętych opieką poradni onkologicznej zaplanowano cykl wizyt z badaniami laboratoryjnymi oraz obrazowymi zgodnie ze schematem, które przedstawiono dla grupy A w Tabeli 22 oraz dla grupy B w Tabeli 23. Wszystkie wyniki pacjenta, które były wykonywane w czasie kontroli były zapisywane w indywidualnej kartotece pacjenta lub po wprowadzeniu systemu komputerowego Eskulap dane były zapisywane elektronicznie. W ten sposób monitorowano i leczono powikłania.

Tabela 22. Schemat postępowania z pacjentami w opiece ambulatoryjnej po leczeniu chłoniaka Hodgkina Protokołem HD-97.

	Czas od zakończenia leczenia w latach				
Rodzaj badania	1	2	3	4-6	>6
Badanie przedmiotowe z wywiadem	1x /miesiąc	1x / 2 miesiące	1x / 4 miesiące	1x / 6 miesięcy	1x /rok
Morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badanie ogólne moczu, kreatynina, Alat , Aspat, białko ogólne z elektroforezą	1x /miesiąc	1x / 2 miesiące	1x / 4 miesiące	1x / 6 miesięcy	1x /rok
Badanie neurologiczne/psychologiczne	1x /rok				
Usg jamy brzusznej	1x / 6 miesięcy		1x /rok		
RTG klatki piersiowej • bez masy resztkowej • z masą resztkową	1x / 6 miesięcy 1x / 3 miesiące		1x / 9 miesięcy	1x / rok	
Usg szyi / tarczycy	1 x / 6 miesięcy	1x / rok			1x / 2 lata
EKG, echo serca	1x /rok				1x / 2 lata
Wiek kostny	w 9 r.ż., następnie 1x / rok, aż do ukończenia wzrostu				
TSH, ft3, ft4	1x / 6 miesięcy			1x / rok	
Ocena wydolności płuc	1 x / 6 miesięcy	1x / rok			1x / 2 lata
Testosteron, estradiol, LH, FSH	W 10 r.ż., a następnie 1x / rok do uzyskania dojrzałości płciowej				

Tabela 23. Schemat postępowania z pacjentami w opiece ambulatoryjnej po leczeniu chłoniaka Hodgkina Protokołem EuroNet-PHL-C1.

	Czas od zakończenia leczenia w latach				
Rodzaj badania	1 (6 tyg po leczeniu)	2	3	4	5
Badanie przedmiotowe z wywiadem	4-8x	4-8x	4x	2x	2x
Morfologia krwi obwodowej z rozmazem, OB	4x	4x	2x	2x	2x
Spirometria (po radioterapii śródpiersia lub płuc)	1x	Zależnie od objawów			
Usg jamy brzusznej	4x	4x	2x	2x	2x
MRI zajętych regionów	2-4x	1-2x	1-2x	1-2x	1-2x
KT klatki (zajęcie płuc)	2x	1x			
Usg tarczycy, hormony tarczycy (FT4, FT3, TSH) po radioterapii okolicy szyi	1x	1x	1x	1x	1x
EKG, Echo serca		1x			1x
PET-CT	Tylko w przypadku podejrzenia progresji/wznowy choroby				
USG, MRI piersi (po radioterapii okolicy nad- i podobażczykowej, pachowej, śródpiersia, płuc)	Do rozważenia u kobiet powyżej 25 r.ż.				

3.3.3.1. Analiza powikłania endokrynnych

Analizując liczbę powikłań endokrynologicznych u pacjentów, wzięto pod uwagę płeć pacjenta oraz dawkę promieniowania na poszczególne okolice ciała, ze szczególnym uwzględnieniem okolicy szyi i śródpiersia. a także wartości hormonów tarczycy ocenianych z surowicy krwi obwodowej w odpowiednich punktach czasowych, zgodnie z zaleceniami zastosowanego protokołu leczniczego (Tabela 22, 23). W laboratorium Szpitala Klinicznego im K. Jonschera normy wartości dla hormonu tyreotropowego (TSH) oznaczanego w surowicy krwi obwodowej wynosiły 0,470-4,640 uIU/ml, wolnej trójjodotyroniny (fT3) wynosiły 1,45-3,48 pq/uL, natomiast wolnej tyroksyny (fT4) wynosiły 0,71-1,85 mg/dl. Na podstawie uzyskanych badań obrazowych (usg gruczołu

tarczycy) oraz wyników laboratoryjnych oceniono powikłania w obrębie tarczycy: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, wole guzkowe oraz wole koloidowe.

3.3.3.2. Analiza guzów resztkowych

Przeanalizowano wszystkie badania obrazowe wykonane w odpowiednich punktach czasowych zastosowanego protokołu terapeutycznego (Tabela 22, 23) oraz wyniki badań histopatologicznych w przypadku wykonania biopsji masy resztkowej.

3.3.4. Zgoda Komisji Bioetycznej

Na przeprowadzenie analizy wyników pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej w Poznaniu w latach 2009-2015 uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 1073/2015 z dnia 03.12.2015.

4. Wyniki

4.1. Wyniki leczenia oraz niekorzystne zdarzenia

W latach 1997-2015 rozpoznano chłoniaka Hodgkina u 133 pacjentów. W grupie A było 90 pacjentów leczonych wg Programu HD-97, natomiast w grupie B u 43 pacjentów z rozpoznaną klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina zrealizowano chemioterapię wg Programu EuroNet-PHL-C1.

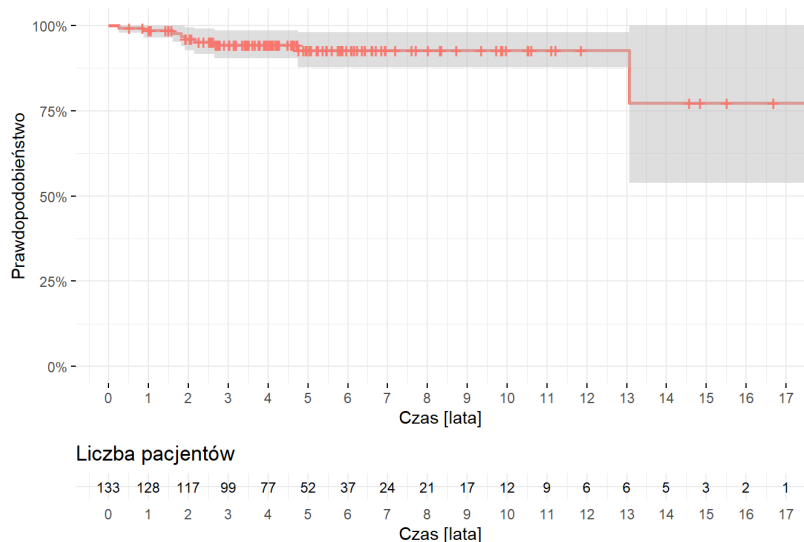
W grupie A żyje 83/90 (92,2%) pacjentów, w tym w I remisji żyje 77/83 (92,8%), a w II i kolejnej remisji żyje 6/83 (7,2%) pacjentów. Czas leczenia w tej grupie wynosił od 1,37 do 23,9 miesiąca (mediana 6,6 miesiąca; średnia 7,1 miesiąca). Progresję choroby w grupie A odnotowano u 5/90 (5,6%) pacjentów. U dwóch pacjentek rozpoznano progresję w trakcie leczenia, a u pozostałych trzech pacjentów czas do rozpoznania progresji wynosił 1 -3 m-cy od zakończenia leczenia I linii (mediana 2,3 miesiąca, średnia 1,4 miesiąca). Wznowę wczesną stwierdzono u 4/90 (4,4%) dzieci w czasie od 3,1 do 7 miesięcy (mediana 3,6 miesiąca; średnia 4,3 miesiąca) od zakończenia leczenia. Wznowę późną rozpoznano u 1 pacjenta w czasie 17 miesięcy po zakończeniu leczenia I linii. Wszyscy pacjenci ze wznową wczesną oraz późną, jako II linię leczenia otrzymali schemat 2 x IEP, a w przypadku wątpliwej remisji dodatkowo schemat ESHAP. W grupie B żyje 41/43 (95,3%) pacjentów. Czas leczenia w tej grupie wynosił od 1,5 do 24,3 miesiąca (mediana 5,53 miesiąca; średnia 6,36 miesiąca). W I remisji żyje 37/41 (90,3%) pacjentów, a w II i kolejnej remisji 4/41 (9,7%) pacjentów. Progresję choroby w trakcie leczenia stwierdzono u 1/41 (2,3%) pacjenta w czasie 5,2 miesiąca od rozpoznania choroby. W grupie B rozpoznano wznowy późne u 3/41 (6,9%) pacjentów, 2 chłopców i 1 dziewczynki, odpowiednio 20,2, 20,1 oraz 30,1 miesięcy od zakończenia leczenia (mediana 20,1 miesiąca, średnia 23,4 miesiąca).

W Tabeli 24 przedstawiono wyniki leczenia wszystkich pacjentów z grupy A oraz grupy B oraz wystąpienie niekorzystnych zdarzeń.

Tabela 24. Wyniki leczenia oraz niekorzystne zdarzenia u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w grupie A (HD-97) oraz grupie B (EuroNet-PHL-C1).

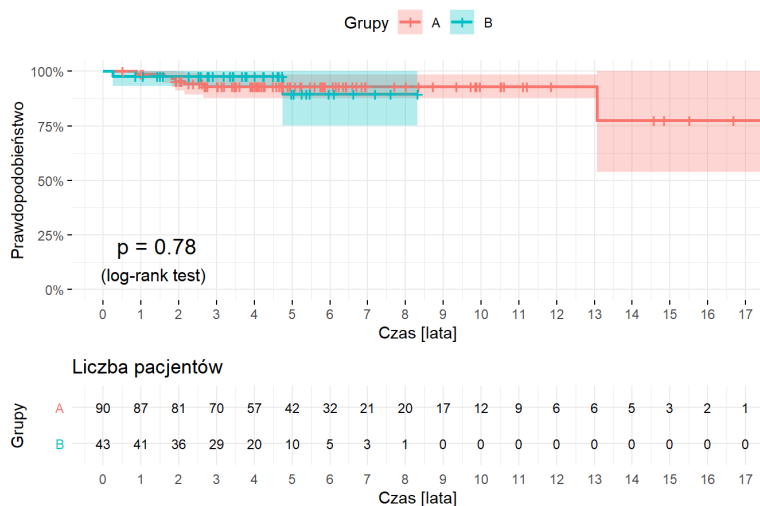
	Grupa A Σ pacjentów=90	Grupa B Σ pacjentów=43	Istotność Statystyczna
Żyje ogółem	83 (92,2%)	41 (95,3%)	p=0.90
Żyje w I RC	77/83 (92,8%)	37/41 (90,3%)	p=0.92
Żyje w II i kolejnej RC	6/83 (7,2%)	4/41 (9,7%)	p=0.65
Progresja	5/90 (5,6%)	1/43 (2,3%)	p=1.00
Wznowa ogółem	5/90 (5,6%)	3/43 (6,9%)	p=1.00
Wznowa wczesna	4/90 (4,4%)	0/43	p=0.17
Wznowa późna	1/90 (1,1%)	3/43 (6,9%)	p=0.07
Zgon ogółem	7/90 (7,8%)	2/43 (4,8%)	p=0.72
Zgon z progresji	4/90 (4,4%)	0/90	p=0.17
Zgon z powikłań	3/90 (3,3%)	1/43 (2,4%)	p=0.75
Zgon z innej przyczyny	0/90	1/43 (2,4%)	p=0.15
5-letnie EFS	83,9% (95%CI: 76,6%-92%)	69% (95%CI: 52,1%-91,4%)	p=0.45
5-letnie RFS	91% (95%CI: 86,1%-97,8%)	88,4% (95%CI: 78,2%-99,9%)	p=0.76
5-letnie OS	92,9% (95%CI: 87,7%-98,5%)	89,5% (95%CI: 75%-100%)	p=0.78

Na Rycinie 11 przedstawiono prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla wszystkich 133 pacjentów, które wyniosło 92,7% (95%CI: 87,7% - 98%)



Rycina 11. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla wszystkich pacjentów.

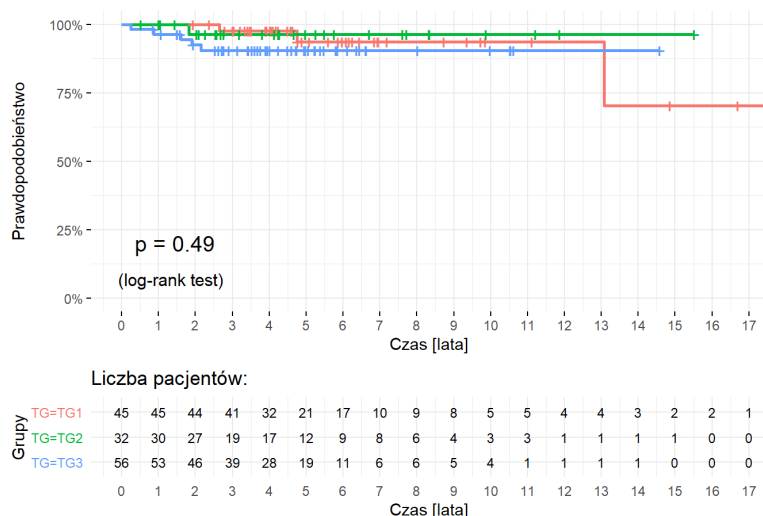
Na Rycinie 12 przedstawiono pOS dla grup pacjentów w zależności od protokołu leczniczego. Dla pacjentów leczonych w grupie A pOS wyniosło 92,9% (95%CI: 87,7%-98,5%) a dla grupy B 89,5% (95%CI:75%-100%); $p=0.78$.



Rycina 12. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla grupy A oraz grupy B ($p=0.78$).

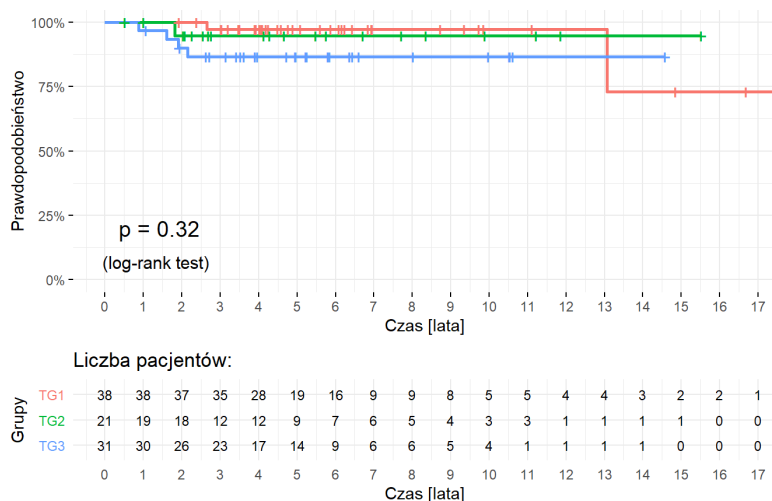
Na rycinie 13 przedstawiono 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia pOS dla poszczególnych grup terapeutycznych – TG1, TG2, TG3 (stopień zaawansowania oraz niekorzystne czynniki) u wszystkich 133 dzieci niezależnie od protokołu terapeutycznego.

Prawdopodobieństwo przeżycia pOS dla grupy TG1 wyniosło 93,6% (95%CI: 85%-100%), dla grupy TG2 wyniosło 96,4% (95% CI: 89,7%-100%), natomiast dla grupy terapeutycznej TG3 wyniosło 90,4% (95%CI: 82,8%-98,8%); $p=0.49$.

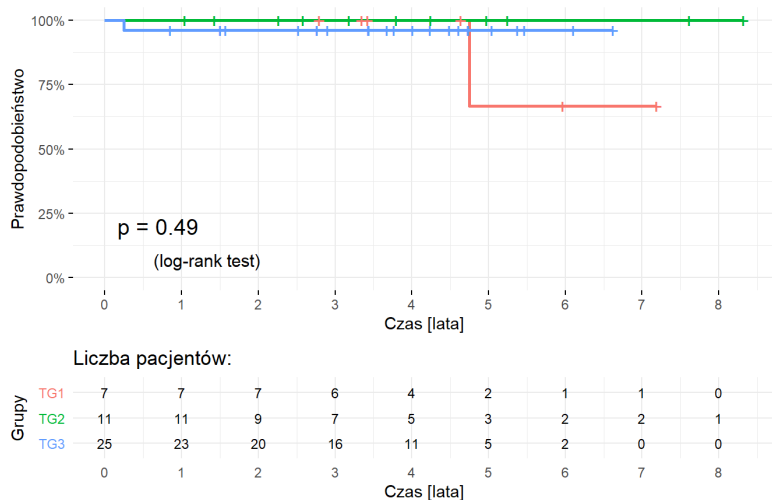


Rycina 13. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 ($p=0.49$).

Na Rycinie 14 przedstawiono pOS dla poszczególnych grup terapeutycznych w grupie A, natomiast na Rycinie 15 przedstawiono pOS dla grup terapeutycznych w grupie B. W grupie A pOS w TG1 wyniosło 97,2% (95%CI: 92%-100%), w TG2 pOS wyniosło 94,7% (95%CI: 85,2%-100%), a w grupie TG3 pOS wyniosło 86,6% (95%CI: 75,2%-99,7%); $p=0.32$. W grupie B pOS w TG1 wyniosło 66,7% (95%CI: 30%-100%), w TG2 pOS wyniosło 100 % (95%CI: 100%-100%), a w grupie TG3 pOS wyniosło 96% (95%CI: 88,6%-100%); $p=0.49$.

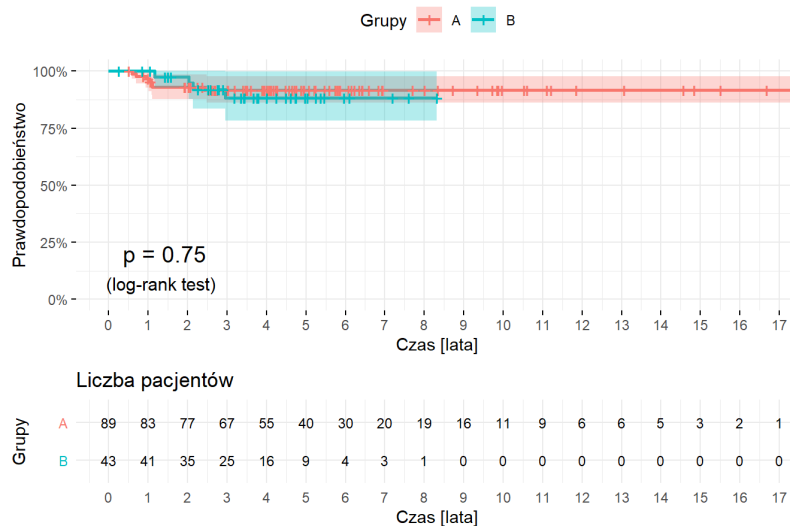


Rycina 14. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 w grupie A ($p=0.32$).



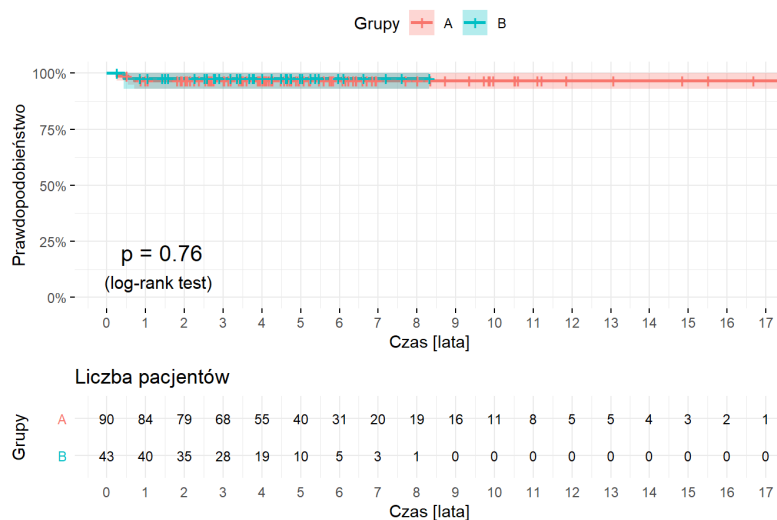
Rycina 15. 5-letnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla poszczególnych grup terapeutycznych TG1, TG2, TG3 w grupie B ($p=0.49$).

W obu grupach w zależności od zastosowanego protokołu leczniczego oceniono 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy choroby (pRFS) oraz 5-letnie prawdopodobieństwo bez progresji choroby (pPRS). Na Rycinie 16 przedstawiono pRFS, które odpowiednio dla grupy A wyniosło 91% (95%CI: 86,1%-97,8%), a dla grupy B 88,4% (95%CI: 78,2%-99,9%); $p=0.75$.



Rycina 16. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy (pRFS) w zależności od protokołu terapeutycznego (grupa A oraz grupa B) (p=0.75).

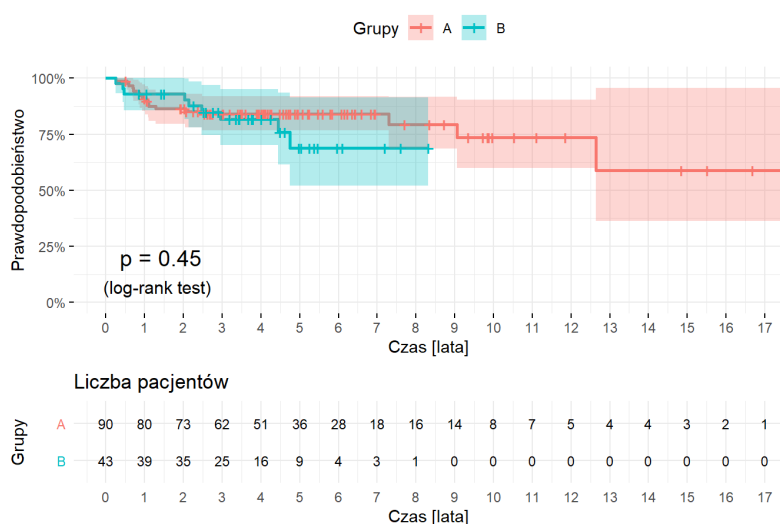
Rycina 17 natomiast przedstawia prawdopodobieństwo braku progresji choroby (pPFS) z zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego. Dla grupy A pPFS wyniosło 96,6% (95%CI: 92%-100%), a dla grupy B pPFS wyniosło nieznacznie więcej 97,6% (95%CI: 93,1%- 100%); p=0.76.



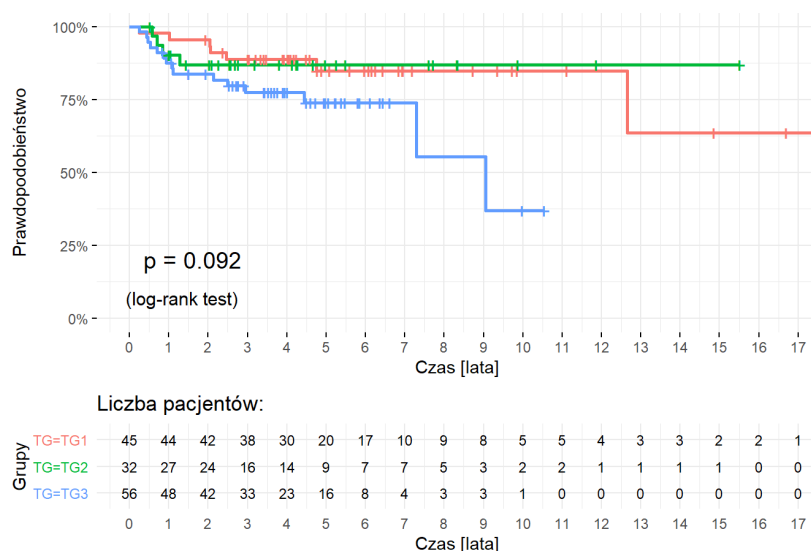
Rycina 17. Prawdopodobieństwo braku progresji (pPFS) w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (grupa A i grupa B) (p=0.76).

Rycina 18 przedstawia krzywe przeżycia 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego, a Rycina 19 przedstawia krzywe przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń pEFS w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego dla wszystkich

pacjentów, zarówno z grupy A jak i grupy B. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w grupie A wyniosło 83,9% (95%CI: 76,6%-92,1%), a w grupie B 69% (95%CI: 52,1%- 91,4%); $p=0.45$. U wszystkich pacjentów niezależnie od zastosowanego protokołu terapeutycznego 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w grupie TG1 wyniosło 84,8% (95%CI: 73,9%- 97,2%, w grupie TG2 pEFS było najwyższe i stanowiło 86,8% (95%CI: 75,6%-99,7%), natomiast w grupie TG3 - pEFS wyniosło 73,8% (95%CI: 62,1%- 87,8%), $p=0.092$.



Rycina 18. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego ($p=0.45$).



Rycina 19. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego (p=0.092).

4.1.1. Transplantacja szpiku kostnego

Przeszczepienie szpiku kostnego, z powodu progresji lub wznowy choroby w grupie A przeprowadzono u 6/90 (6,6%) pacjentów, w tym u 3 (3,3%) autotransplantacje szpiku kostnego oraz u 3 (3,3%) allotransplantacje szpiku kostnego – wszystkie od dawców niespokrewnionych. Autotransplantacje szpiku kostnego przeprowadzono u 3 dziewczynek z powodu progresji choroby (2 pacjentki) oraz wczesnej wznowy (1 pacjentka). Wszystkie dzieci po autotransplantacji szpiku kostnego żyją w II remisji. Allotransplantacja szpiku kostnego została przeprowadzona u 2 chłopców i 1 dziewczynki. Jeden z pacjentów wymagał transplantacji szpiku kostnego ze względu na rozpoznanie zespołu Wiskotta-Aldricha (wrodzony niedobór odporności) i po uzyskaniu remisji chłoniaka Hodgkina był zakwalifikowany do transplantacji szpiku kostnego od dawcy niespokrewnionego. Pozostali pacjenci, w tym chłopiec z wczesną wznową chłoniaka Hodgkina i dziewczynka z progresją choroby nie żyją z powodu powikłań po transplantacji szpiku kostnego. U obojga rozwinęła się niewydolność wielonarządowa w przebiegu zakażenia o nieznannej etiologii. U chłopca zgon nastąpił w czasie 21 dni, a u dziewczynki 52 dni od transplantacji szpiku kostnego.

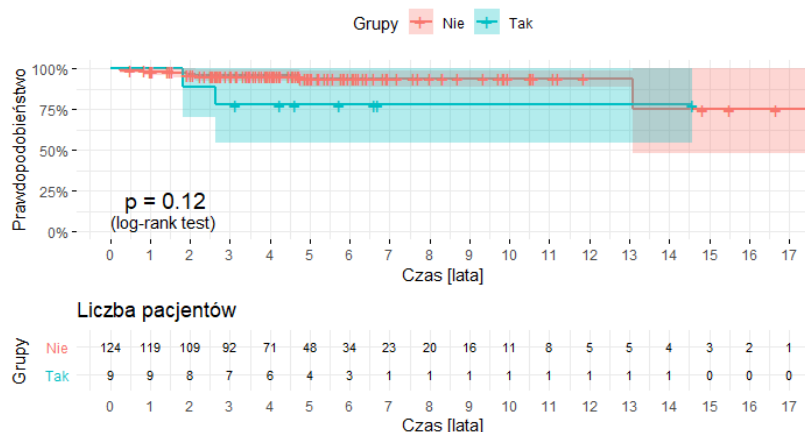
W grupie B przeprowadzono 3/43 (7%) autotransplantacje szpiku kostnego. Jedną z autotransplantacji szpiku kostnego przeprowadzono z powodu progresji choroby u 17,2 - letniego chłopca z chłoniakiem Hodgkina typ NS, w stopniu IVA, u którego następnie

stwierdzono wznowę (po auto-TSK) oraz dalszą progresję choroby; remisja została uzyskana po leczeniu biologicznym (brentuksymab vedotin w połączeniu z bendamustyną) oraz po kolejnej transplantacji szpiku kostnego tym razem od dawcy niespokrewnionego. Całkowity czas leczenia wyniósł 24,4 miesiące. Aktualnie chłopiec żyje w III remisie 36,4 miesiące od zakończenia leczenia. Kolejne 2 autotransplantacje komórek macierzystych zostały przeprowadzone u 2 pacjentów, u których rozpoznano późną wznowę chłoniaka Hodgkina, odpowiednio 20,3 oraz 30, 1 miesięcy po zakończeniu leczenia I linii. Ze względu na wiek >18 r.ż. w momencie rozpoznania wznowy choroby u chłopca oraz z powodu wczesnej ciąży w momencie rozpoznania wznowy u 17,5-letniej pacjentki, a tym samym konieczność interdyscyplinarnej opieki ginekologicznej oraz hematologicznej – zarówno leczenie II linii, jak i autotransplantacje szpiku kostnego przeprowadzono w Klinice Hematologii dla dorosłych. W Tabeli 25 zebrano wszystkich pacjentów, u których wykonano pierwszą transplantację szpiku kostnego.

Tabela 25. Rodzaj transplantacji u pacjentów w grupie A oraz grupie B.

Transplantacja szpiku kostnego			Istotaść statystyczna
	Grupa A $\Sigma = 6$	Grupa B $\Sigma = 3$	p=0.95
AUTO-TSK	3/90(3,4%)	3/43 (6,9%)	p=0.36
ALLO-TSK	3/90 (3,4%)	0/43	p=0.23

Na Rycinie 20 przedstawiono 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia dla wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie szpiku kostnego (bez zróżnicowania na autoTSK czy alloTSK). Dla tej grupy pacjentów pOS wyniosło 77,8% (95%CI: 54,9%-100%). Dla pacjentów bez transplantacji szpiku kostnego pOS wyniosło 93,9% (95%CI: 89,1%-99%); p=0.12.



Rycina 20. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia (pOS) dla grup pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego oraz u pacjentów bez przeszczepienia szpiku kostnego (p=0.12).

4.1.2 Radioterapia

Do radioterapii w grupie A zgodnie ze stopniem zaawansowania oraz obecnością niekorzystnych czynników zakwalifikowano 85 (94,4%) pacjentów, natomiast w grupie B niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego, a jedynie ze względu na odpowiedź po 2 cyklach OEPA zakwalifikowano do radioterapii 20 (46,5%) pacjentów. Obszary oraz dawka napromieniania w obu grupach terapeutycznych uzależnione były od lokalizacji pierwotnej zmian węzłowych, wielkości guza pierwotnego oraz odpowiedzi na leczenie.

Radioterapię szyi w grupie A przeprowadzono sumarycznie u 71/90 (78,9%) dzieci, podczas gdy w grupie B u 19/43 (44,2%) pacjentów, co było istotne statystycznie (**p=0.0002**). Radioterapię śródpiersia w grupie A przeprowadzono u 68/90 (75,6%), a w grupie B u 16/43 (37,2%) pacjentów (**p=0.0001**). Brak istotności statystycznych (p=0.217) wykazano wśród pacjentów z napromienianiem płuc; w grupie A było to 11/90 (12,2%), a w grupie B 2/43 (4,7%) dzieci. Brak istotności statystycznych (p=0.184) wykazano również wśród pacjentów z napromienianiem okolicy podprzeponowej; w grupie A jamę brzuszną naświetlano u 25/43 (27,8%) pacjentów, a w grupie B u 7/43 (16,3%) pacjentów. Dla pacjentów leczonych wg protokołu HD-97 należących do grupy niskiego ryzyka, radioterapia była opcją terapeutyczną tylko w przypadku braku odpowiedzi na chemioterapię. Wśród dzieci o stopniu zaawansowania IA radioterapię w dawce 15 Gy na regiony zajęte otrzymało 4/5 pacjentów, a w stopniu IIA 31/32 pacjentów

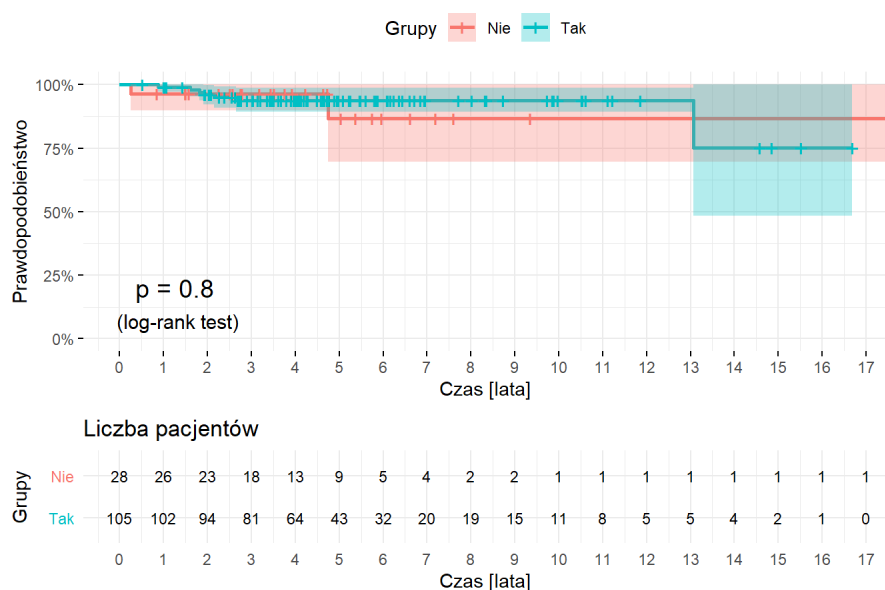
miało zintensyfikowane leczenie o radioterapię. Wśród pacjentów grupy A o najniższym stopniu zaawansowania klinicznego (grupa TG1) radioterapia węzłów chłonnych okolicy szyi była przeprowadzona u 30 (33,4%) pacjentów, okolicy śródpiersia u 23 (25,6%) pacjentów, a w porównywalnej grupie terapeutycznej dzieci leczonych Protokołem EuroNet-PHL-C1 (grupa B) u 2 pacjentów (4,6%) przeprowadzono naświetlanie okolicy szyi, a u 1 (2,3%) pacjenta w grupie terapeutycznej TG1 przeprowadzono naświetlanie śródpiersia.

Radioterapia okolicy szyi oraz śródpiersia pacjentów TG2 z grupy A przeprowadzona była u 16 (17,8%) pacjentów, okolica podprzeponowa napromieniana była u 6 (6,7%) dzieci. W grupie B pacjentów, w porównywalnym stopniu zaawansowania radioterapia okolicy szyi i śródpiersia przeprowadzona była u 6 (13,9%) pacjentów, a okolicy podprzeponowej u 2 (4,7%) pacjentów. W grupie TG3 pacjentów grupy A okolica szyi była napromieniana u 25 (27,8%), śródpiersie u 29 (32,2%) pacjentów, dodatkowo płuca napromieniane były u 11 (12,2%) pacjentów, a okolica podprzeponowa u 19 (21,1%) dzieci. W porównywalnej grupie B, u dzieci w tym samym stadium zaawansowania, radioterapię szyi przeprowadzono u 11 (25,6%) pacjentów, śródpiersie napromieniano u 9 (20,9%), a płuca u 2 (4,7%) pacjentów. Radioterapię okolicy podprzeponowej przeprowadzono u 5 (11,6%) pacjentów. W Tabeli 26 uwzględniono wszystkich pacjentów z grupy A i B, u których przeprowadzono radioterapię wraz z polami naświetlań, wytłuszczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 26. Charakterystyka pacjentów oraz obszarów napromieniania w grupie A i B

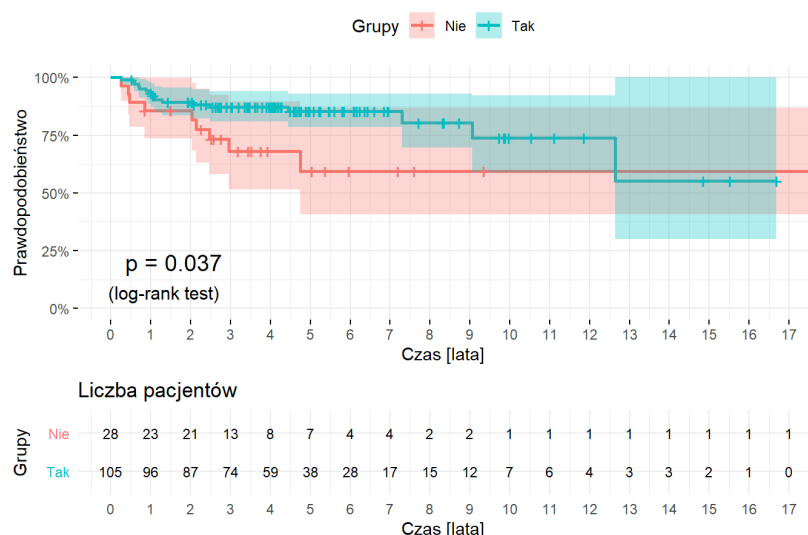
Radioterapia – obszary napromieniania	Grupa A Σ pacjentów napromienianych = 85/90 (94,4%)				Grupa B Σ pacjentów napromienianych = 20/43 (46,5%)				Istotność statystyczna
	TG1	TG2	TG3	Σ	TG1	TG2	TG3	Σ	
szyja	30/90 (33,4%)	16/90 (17,8%)	25/90 (27,8%)	71/90 (78,9%)	2/43 (4,7%)	6/43 (13,9%)	11/43 (25,6%)	19/43 (44,2%)	p=0.0002
śródpierście	23/90 (25,6%)	16/90 (17,8%)	29/90 (32,2%)	68/90 (75,6%)	1/43 (2,3%)	6/43 (13,9%)	9/43 (20,9%)	16/43 (37,2%)	p=0.0001
płuca	0/90	0/90	11/90 (12,2%)	11/90 (12,2%)	0/43	0/43	2/43 (4,7%)	2/43 (4,7%)	p=0.217
Jama brzuszna	0/90	6/90 (6,7%)	19/90 (21,1%)	25/90 (27,8%)	0/43	2/43 (4,7%)	5/43 (11,6%)	7/43 (16,3%)	p=0.184

Na Rycinie 21 przedstawiono 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zastosowania radioterapii, niezależnie od przeprowadzonego sposobu leczenia. Dla grupy pacjentów, u których przeprowadzono radioterapię pOS wyniosło 93,9% (95%CI: 89,2%-98,7%), a u pacjentów bez radioterapii pOS wyniosło 86,7% (95%CI: 69,7%- 100%); p=0.8.



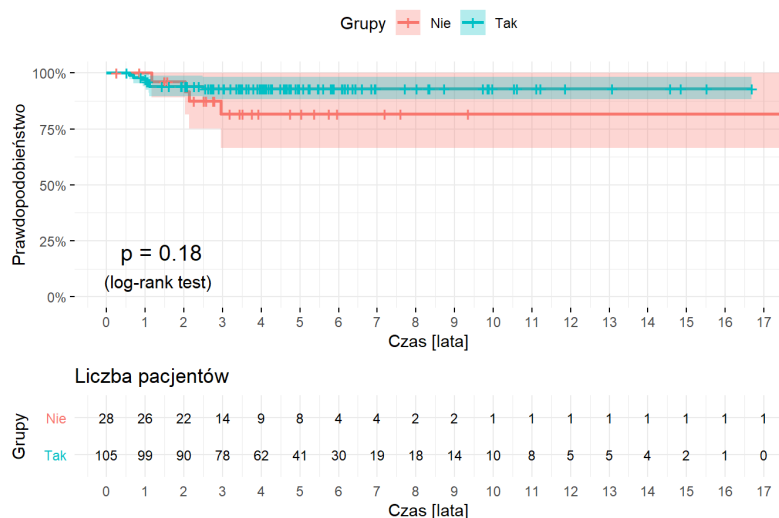
Rycina 21. 5-letni pOS pacjentów, u których przeprowadzono radioterapię oraz pOS pacjentów bez radioterapii (p=0.8).

Obliczono 5-letnie przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń u wszystkich pacjentów w zależności od przeprowadzonej radioterapii, co przedstawiono na Rycinie 22. Stwierdzono, że w grupie pacjentów, którzy otrzymali tylko chemioterapię pEFS wyniosło 59,5% (95%CI:40,7%- 87%), natomiast w grupie pacjentów, u których zastosowano promieniowanie pEFS wyniosło 85,4% (95%CI:78,5%- 93%) co jest istotne statystycznie $p=0.037$.



Rycina 22. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w zależności zastosowanej radioterapii ($p=0.037$).

Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy przy zastosowaniu radioterapii nie było istotne statystycznie ($p=0.18$) i zostało przedstawione na Rycinie 23. W grupie pacjentów z radioterapią pRFS wyniosło 93% (95%CI:88,1%- 98,1%), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali tylko chemioterapię pRFS wyniosło 81,6% (95%CI:66,5%- 100%).



Rycina 23. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy (pRFS) w zależności od zastosowania radioterapii (p=0.18)

4.1.3. Zgony pacjentów

Spośród wszystkich 90 pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina leczonych Protokołem HD-97 (grupa A) zmarło 7 (7,8%) dzieci w czasie od 10,4 miesiąca do 156,9 miesiąca od rozpoznania choroby (średnia 42,1 miesiąca; mediana 25,7 miesiąca). Wszystkie dzieci miały chłoniaka Hodgkina typ NS. Wszystkich pacjentów wraz z przyczyną zgonu scharakteryzowano w Tabeli 27.

Tabela 27. Przyczyna zgonu u pacjentów grupy A

Płeć F=3/7 (42,8%) M=4/7 (57,2%)	Wiek (lata)	Stopień zaawan- sowania	Typ histopato- logiczny	Czas zgonu od rozpoznania choroby (miesiące)	Przyczyna zgonu
F	15,2	IVB	NS	19,2	Progresja choroby
F	12,7	IIB	NS	28,1	Progresja choroby Niewydolność wielonarządowa po allo- TSK
M	13,1	IVB	NS	22,9	Zapalenie płuc o nieznanej etiologii, w trakcie leczenia wczesnej wznowy choroby
F	15,4	IVA	NS	25,7	Wznowa oraz II progresja choroby
M	11,7	IIA	NS	31,8	Niewydolność wielonarządowa po allo- TSK
M	15,9	IVB	NS	10,4	Posocznica <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
M	17,2	IIA	NS	156,9	Niewydolność wielonarządowa w przebiegu wtórnego nowotworu (PMNST) opornego na leczenie

Z powodu progresji choroby Hodgkina zmarło 2 (28,5%) dzieci płci żeńskiej. Progresję choroby u pierwszej dziewczynki w wieku 15,2 lat, w stopniu zaawansowania IVB, rozpoznano podczas I linii leczenia. Pomimo podjęcia leczenia II linii zgon nastąpił w czasie 11,8 miesiąca od stwierdzenia progresji chłoniaka Hodgkina oraz 19,2 miesiąca od początku leczenia. U drugiej dziewczynki w wieku 12,7 lat, w stopniu zaawansowania IIB progresję choroby rozpoznano 1,2 miesiąca od zakończenia leczenia I linii. Zgon nastąpił w czasie 1,6 miesięcy po przeprowadzonej autotransplantacji szpiku kostnego (auto-HSCT) i 28,1 miesiąca od rozpoznania choroby. Przyczyną zgonu była niewydolność wielonarządowa. Z powodu wczesnej wznowy choroby zmarło 3 (42,8%) dzieci, w tym 1 chłopiec w wieku 13,1 lat, w stopniu zaawansowania IVB. Wznowa wystąpiła u niego 3,1 miesiąca po zakończeniu leczenia, a zgon z powodu braku remisji i zapalenia płuc o nieznanej etiologii w trakcie pancytopenii nastąpił w czasie 9,7 miesiąca od rozpoznania wczesnej wznowy choroby oraz 22,9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia I linii. Kolejnym dzieckiem z wczesną wznową rozpoznaną 3,2 miesiąca od zakończenia leczenia była 15,4-letnia dziewczynka w stopniu zaawansowania IVA, która

zmarła 14,6 miesiąca od czasu wznowy z powodu II progresji choroby. Całkowity czas przeżycia od diagnozy do zgonu wyniósł 25,7 miesięcy. Trzecim dzieckiem z wczesną wznową chłoniaka Hodgkina był 11,7- letni chłopiec, w stopniu zaawansowania IIA. Wznowa choroby wystąpiła u niego 7 miesięcy po zakończeniu leczenia, a zgon z powodu powikłań po allotransplantacji szpiku kostnego (posocznica *Escherichia coli*, zapalenie osierdzia oraz niewydolność wielonarządowa) nastąpił w 21 dniu po przeszczepieniu szpiku kostnego. Całkowity czas przeżycia od postawienia pierwszej diagnozy do zgonu wyniósł 31,8 miesięcy. Zgon w I remisji choroby (CR) z powodu posocznicy o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* odnotowano u 1 (14,3%) pacjenta w wieku 15,9 lat, w stopniu zaawansowania IVB. Zgon nastąpił 15 dni po zakończeniu leczenia i 10,4 miesiąca od rozpoznania choroby. Kolejny zgon nastąpił 156,9 miesięcy od rozpoznania chłoniaka Hodgkina w stopniu zaawansowania IIA u 17,2-letniego pacjenta, u którego rozwinął się wtórny nowotwór (Malignant peripheral nerve sheath tumor). Zgon u tego pacjenta nastąpił w obrazie niewydolności oddechowej, z powodu masywnej progresji wtórnego nowotworu opornego na zastosowane leczenie.

W grupie 43 pacjentów leczonych wg Protokołu EuroNet-PHL-C1/interim (grupa B) w latach 2009-2015 stwierdzono 2 (4,7%) zgony. Oboje pacjentów (1 dziewczynka w wieku 10 lat i stopniu zaawansowania IVB oraz 1 chłopiec w wieku 16,8 lat w stopniu zaawansowania IIA) chorowało na zespół Louis-Barr (zespół ataksja-teleangiektazja). Dziewczynka zmarła 3 miesiące od rozpoznania, w trakcie indukcji remisji choroby, z powodu powikłań leczenia, jakim było krwawienie do jamy brzusznej. Chłopiec zmarł 57 miesięcy od momentu rozpoznania choroby z powodu postępującej choroby podstawowej – zespołu ataksji – teleangiektazji oraz powikłań w postaci ciężkiego zapalenia płuc o nieznanej etiologii. Ze względu na nasilone powikłania w trakcie pierwszego cyklu OEPA (zastosowano 75% dawki należnej leków), jakim była pancytopenia w stopniu 4 skali CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) oraz nawracające ciężkie infekcje płucne, rodzice chłopca zrezygnowali z dalszego leczenia.

4.1.4. Guzy resztkowe

Rezydualne masy resztkowe, które wzbudzają niepokój zarówno pacjenta, jak i lekarza są często stwierdzane w trakcie leczenia oraz po zakończeniu całego protokołu

lecniczego. Oceniono masy resztkowe w śródpiersiu zarówno u dzieci w grupie A oraz w grupie B oraz liczbę przeprowadzonych torakoskopii i przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28. Występowanie guza resztkowego oraz zabieg torakoskopii u pacjentów w grupie A oraz B, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.

	Grupa A				Grupa B			
	TG1	TG2	TG3	Σ	TG1	TG2	TG3	Σ
Guz resztkowy	9/90 (10%)	9/90 (10%)	18/90 (20%)	36/90 (40%)	3/43 (6,9%)	7/43 (16,3%)	19/43 (44,2%)	29/43 (67,4%)
Torakoscopia	5/36 (13,8%)	5/36 (13,8%)	9/36 (25%)	19/36 (52,8%)	0/29 (0%)	0/29 (0%)	1/29 (3,4%)	1/29 (3,4%)

W badaniach obrazowych po zakończeniu leczenia w grupie A guz resztkowy w śródpiersiu stwierdzono u 36/90 (40%) pacjentów. Z całej grupy chorych ze stwierdzonym guzem resztkowym wykonano zabieg torakoskopii u 19 (52,8%) dzieci, w celu weryfikacji obecności żywych komórek nowotworowych. Zabieg był przeprowadzony po zakończeniu terapii. U 3 (8,3%) pacjentów, u których wykonano torakoskopię rozpoznano progresję choroby, a u 4 (11,1%) pacjentów po zabiegu biopsji guza resztkowego rozpoznano wznówę choroby.

W grupie B guz resztkowy po zakończeniu chemioterapii stwierdzono u 29/43 (67,4%) pacjentów, jednak torakoskopię wykonano w tej grupie zaledwie u 1 (3,4%) pacjenta, u którego wysunięto podejrzenie progresji choroby ze względu na zwiększenie objętości guza w badaniach obrazowych oraz obecność objawów klinicznych, co zostało potwierdzone na podstawie wyniku histopatologicznego z guza śródpiersia.

W Tabeli 29 ukazano zależność między wykonywanym zabiegiem torakoskopii guza resztkowego, a liczbą potwierdzonych wznów lub progresji choroby w grupie A oraz grupie B zaznaczeniem wyników istotnych statystycznie.

Tabela 29. Zależność między wykonaniem torakoskopii guza resztkowego a rozpoznaniem progresji lub wznowy choroby.

	Grupa A	Grupa B	Istotność Statystyczna
Guzy resztkowe	$\Sigma=36$ (40%)	$\Sigma=29$ (67,4%)	p=0.039
Torakoscopia	19/36 (52,8%)	1/29 (3,4%)	p=0,0001
Progresja	3/36 (8,3%)	1/29 (3,4%)	p=0,007
Wznowa	4/36 (11,1%)	0/29	p=0,03

4.2. Ocena powikłań leczenia

Po leczeniu chłoniaka Hodgkina stwierdzono u pacjentów zarówno w grupie A oraz w grupie B występowanie powikłań narządowych oraz wtórnych nowotworów. Rodzaje powikłań odległych przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30. Rodzaj powikłań odległych po leczeniu chłoniaka Hodgkina w grupie A i grupie B.

Rodzaj powikłań odległych	Grupa A $\Sigma = 83$				Grupa B $\Sigma = 41$			
	F $\Sigma=36$	M $\Sigma=47$	Σ	p	F $\Sigma=22$	M $\Sigma=19$	Σ	p
Powikłania endokrynologiczne	18/36 (50%)	10/47 (21,3%)	28/83 (33,7%)	p=0.05	10/22 (45,5%)	7/19 (36,8%)	17/41 (41,5%)	p=0.71
Powikłania tarczycowe	18/36 (50%)	9/47 (19,1%)	27/83 (32,5%)	p=0.03	9/22 (40,9%)	3/19 (15,8%)	12/41 (29,3%)	p=0.19
Niedoczynność tarczycy	16/36 (44,4%)	6/47 (12,8%)	22/83 (26,5%)	p=0.01	5/22 (22,7%)	1/19 (5,3%)	6/41 (14,6%)	p=0.16
Nadczynność tarczycy	1/36 (2,8%)	0/47 (0%)	1/83 (1,2%)	p=0.25	1/22 (4,5%)	0/19 (0%)	1/41 (2,4%)	p=0.35
Wole guzkowe	1/36 (2,8%)	2/47 (4,2%)	3/83 (3,6%)	p=0.73	3/22 (13,6%)	2/19 (10,6%)	5/41 (12,2%)	p=0.78
Wole koloidowe	0/36 (0%)	1/47 (2,1%)	1/83 (1,2%)	p=0.38	1/22 (4,5%)	1/19 (5,3%)	2/41 (4,8%)	p=0.91
Układ rozrodczy	4/36 (11,2%)	1/47 (2,1%)	5/83 (6%)	p=0.11	3/22 (13,6%)	3/19 (15,8%)	6/41 (14,6%)	p=0.86
Powikłania pulmonologiczne	0/36 (0%)	1/47 (2,1%)	1/83 (1,2%)	p=0.38	0/22 (0%)	2/19 (10,6%)	2/41 (4,8%)	p=0.13
Powikłania kardiologiczne	4/36 (11,2%)	3/47 (6,3%)	7/83 (8,4%)	p=0.48	2/22 (9,0%)	1/19 (5,3%)	3/41 (7,2%)	p=0.66
Powikłania neurologiczne	1/36 (2,8%)	0/47 (0%)	1/83 (1,2%)	p=0.25	1/22 (4,5%)	0/19 (0%)	1/41 (2,4%)	p=0.35
Wtórny nowotwór	6/36 (16,6%)	1/47 (2,1%)	7/83 (8,4%)	p=0.03	2/22 (9,0%)	1/19 (5,3%)	3/41 (7,2%)	p=0.66
Zaburzenia kostne	5/36 (13,8%)	8/47 (17,1%)	13/83 (15,6%)	p=0.73	3/22 (13,6%)	5/19 (26,3%)	8/41 (19,4%)	p=0.43

4.2.1. Wtórne nowotwory

Wtórne nowotwory po zakończonym leczeniu onkologicznym chłoniaka Hodgkina rozpoznano u 2/124 (1,6%) mężczyzn oraz u 8/124 (6,4%) kobiet, co jest istotne statystycznie (**p=0.04**). W grupie A wtórny nowotwór stwierdzono u 7/83 (7,8%) pacjentów, w tym 6 kobiet (16,6%) oraz 1 mężczyzny (2,1%) (**p=0.03**) w czasie 6,2 miesiąca do 228 miesięcy od zakończonej terapii (średnia 98,9 miesiąca, mediana 91 miesiąca). W grupie dziewcząt rozpoznano 4 łagodne nowotwory piersi (gruczolakowłókniak piersi, fibroadenoma) w czasie od 19 miesięcy do 228 miesięcy od zakończenia leczenia (średnia 102 miesiące, mediana 80,5 miesiąca). U 3/4 (75%) pacjentek z łagodnym nowotworem piersi zastosowana była radioterapia na śródpiersie w dawce 30 Gy, u 1/4 (25%) pacjentki leczenie ograniczone było do chemioterapii. Rak brodawkowaty tarczycy rozpoznano u 1 pacjentki w czasie 6,2 miesiąca od zakończenia leczenia, w którym zastosowano radioterapię na okolicę szyi w dawce 25 Gy oraz na śródpiersie w dawce 30 Gy. Chrzęstniaka (chondroma) odcinka C kręgosłupa rozpoznano u 1 pacjentki w czasie 134 miesiące po zakończonym leczeniu, w którym zastosowano radioterapię okolicy szyi w dawce 25 Gy. Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (Malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) rozpoznano u 1 pacjenta w czasie 144 miesiące po zakończonym leczeniu (chemioterapia oraz radioterapia okolicy szyi w dawce 25 Gy).

W grupie B wtórne nowotwory stwierdzono u 3 (7,3%) pacjentów; 2 dziewcząt oraz 1 chłopca w czasie 1,1 miesiąca do 52 miesięcy od zakończenia leczenia (średnia 33,4 miesiąca, mediana 47 miesięcy). Rak brodawkowaty tarczycy rozpoznano u pacjentki w czasie 1,1 miesiąca po zakończonej chemioterapii. Nowotwór łagodny piersi (fibroadenoma) rozpoznano u 1 pacjentki w czasie 52 miesiące po zakończonym leczeniu ograniczonym tylko do chemioterapii. Polip hiperplastyczny jelita grubego rozpoznano u 1 chłopca w czasie 47 miesięcy po zakończonym leczeniu (chemioterapia oraz radioterapia okolicy podprzeponowej w dawce 19,8 Gy). W Tabeli 31 przedstawiono rodzaje wtórnych nowotworów u pacjentów w obu grupach terapeutycznych.

Tabela 31. Charakterystyka wtórnych nowotworów u pacjentów w grupie A i B.

Rodzaj wtórnego nowotworu	Grupa A		Grupa B	
	F Σ =6	M Σ =1	F Σ =2	M Σ =1
Rak brodawkowy tarczycy	1	0	1	0
Fibroadenoma piersi	4	0	1	0
MPNST (Malignant peripheral nerve sheath tumor)	0	1	0	0
Chrzęstniak (osteochondroma) odcinka C6 kręgosłupa	1	0	0	0
Polip hiperplastyczny jelita grubego	0	0	0	1

4.2.2. Powikłania kardiologiczne

Wszyscy pacjenci z powikłaniami kardiologicznymi otrzymali również radioterapię na śródpiersie. W grupie A zaburzenia kardiologiczne wystąpiły u 7/83 (8,4%) pacjentów, w tym 4 (4,8%) dziewcząt oraz 3 (3,6%) chłopców. W zależności od stopnia zaawansowania każdy z pacjentów otrzymał sumaryczną dawkę antracyklin od 120 mg/m² do 240 mg /m². Niedomykalność zastawki mitralnej w I stopniu stwierdzono u 2 pacjentów; niedomykalność zastawki mitralnej II stopnia u 1 pacjenta, a niedomykalność zastawki trójdzielnej również u 1 pacjenta. Zaburzenia rytmu pod postacią okresowej bradykardii oraz ekstrasystolii komorowej stwierdzono u 3 pacjentów. W grupie B zaburzenia kardiologiczne wystąpiły u 3 (7,1%) pacjentów, w tym 2 (9%) dziewcząt i 1 (5,3%) chłopca. Wszyscy pacjenci niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego choroby otrzymali jednakową sumaryczną dawkę antracyklin (160 mg/m²). W tej grupie stwierdzono niedomykalność zastawki mitralnej I stopnia, blok AV o periodyce Wenckenbacha oraz nadciśnienie tętnicze. Wszystkich pacjentów z podziałem na grupy terapeutyczne z zaburzeniami kardiologicznymi scharakteryzowano w Tabeli 32.

Tabela 32. Charakterystyka pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi w grupie A i B.

Płeć	Stopień zaawansowania	Protokół leczenia	Powikłanie kardiologiczne	Σ antracyklin	Dawka promieniowania śródpiersia (Gy)
M	III B	A	Ekstrasystolia komorowa	180 mg/m ²	15
F	IIA	A	Niedomykalność zastawki mitralnej I st	120 mg/m ²	30
M	IIIB	A	Niedomykalność zastawki mitralnej II st	240 mg/m ²	25
M	IVB	A	Niedomykalność zastawki mitralnej I st	240 mg/m ²	30
F	IIA	A	Bradykardia	120 mg/m ²	15
F	IIA	A	Zaburzenia rytmu (degeneracja zastawki aortalnej, z przewagą stenozы, niedomykalność zastawki 3-dzielnej)	120 mg/m ²	30
F	IIIB	A	Niedomykalność zastawki 3-dzielnej	240 mg/m ²	30
M	IVA	B	Blok AV perodiodyka Wenckenbacha	160 mg/m ²	29,8
F	IIIB	B	Niedomykalność zastawki mitralnej I st	160 mg/m ²	29,8
F	IIA	B	Nadciśnienie tętnicze	160 mg/m ²	29,8

4.2.3. Powikłania endokrynologiczne

Wśród wszystkich powikłań po leczeniu chłoniaka Hodgkina zarówno w grupie A, jak i grupie B stwierdzono liczną grupę pacjentów z powikłaniami endokrynologicznymi: w grupie A- 28 (33,7%) pacjentów, a grupie B -17 (41,5%) pacjentów. Niezależnie od zastosowanego protokołu leczniczego, powikłania endokrynologiczne, do których zaliczono zaburzenia ze strony gruczołu tarczowego oraz układu rozrodczego stwierdzono u 28 (48,3%) kobiet oraz 17 (25,8%) mężczyzn (**p=0.014**). Zaburzenia

endokrynologiczne w zależności od płci rozpoznano u 18/36 kobiet (50%) i u 10/47 mężczyzn (21,3%) ($p=0.05$).

4.2.3.1 Gruczoł tarczowy

Do najczęstszych powikłań endokrynologicznych należały powikłania ze strony gruczołu tarczowego, które częściej wystąpiły u dziewcząt ($p=0,0004$). Nieprawidłowości stwierdzono na podstawie badań poziomu hormonów tarczycy, które wykonywane były zgodnie z zalecanym schematem postępowania po zakończeniu leczenia. W grupie A u 25 (30,1%) pacjentów nie wykonano badań hormonalnych tarczycy na żadnym z etapów opieki ambulatoryjnej, u pozostałych 58 (69,9%) poziom TSH wynosił minimum 0,02 uIU/ml, maksymalnie 22,4 uIU/ml (średnia 4,13; mediana 3,03 uIU/ml). Poziom fT3 w tej grupie pacjentów wyniósł minimum 0,78 pq/ml, maksymalnie 4,79 pq/ml (średnia 2,67; mediana 2,70 pq/ml), natomiast fT4 wyniósł minimalnie 0,35 mg/dl, maksymalnie 1,78 mg/dl (średnia 1,07; mediana 1,06 mg/dl). W grupie B poziomów hormonów tarczycy nie zbadano u 2 (4,6%) pacjentów w trakcie badań monitorujących po zakończeniu leczenia, u pozostałych 41 (95,4%) pacjentów poziom TSH korelował między 0,002 uIU/ml do maksymalnej wartości 8,70 uIU/ml (średnia 3,24 uIU/ml; mediana 2,81 uIU/ml). W badanej grupie pacjentów poziom fT3 osiągnął wartości od 0,92pq/ml do 8,58 pq/ml (średnia 3,04 pq/ml; mediana 3,16 pq/ml), natomiast fT4 odpowiadał wartościom od 0,66 mg/dl do 3,17 mg/dl (średnia 1,15 mg/dl; mediana 1,09 mg/dl). W grupie A powikłania endokrynne wystąpiły u 18 (50%), a w grupie B u 10 (45,5%) dziewcząt. W Tabeli 33 zebrano wszystkie rodzaje powikłań ze strony gruczołu tarczowego w zależności od płci pacjenta.

Tabela 33. Rodzaj powikłania tarczycy w zależności od płci pacjenta w obu grupach terapeutycznych.

Rodzaj powikłania	Płeć		Istotność statystyczna
	F	M	
Niedoczynność tarczycy	21 (36,2%)	7 (10,6%)	$p=0.001$
Nadczynność tarczycy	2 (3,4%)	0	$p=0.210$
Wole guzkowe	4 (6,9%)	4 (6,1%)	$p=1.000$
Wole koloidowe	1 (1,7%)	2 (3%)	$p=1.000$

Niedoczynność tarczycy była głównym powikłaniem u dziewcząt po leczeniu chłoniaka Hodgkina zarówno w grupie A, jak i grupie B. Ogółem hipotyreozę rozpoznano u 28 pacjentów, w tym 21 (36,2%) pacjentek oraz u 7 (10,6%) pacjentów (**p=0.001**), z czego 26 (92,8%) była poddana radioterapii (**p=0.061**). Pozostałe schorzenia tarczycy nie korelowały z płcią pacjentów. W grupie A niedoczynność tarczycy stwierdzono u 22 (26,5%) chorych, w tym u 16 (44,4%) dziewcząt i u 9 (26,5%) chłopców (**p=0.01**). W grupie B niedoczynność tarczycy rozpoznano u 6 (14,6%) pacjentów, w tym u 5 (22,7%) dziewczynek i u 1 (5,3%) chłopca (**p=0.16**). Wśród pacjentów poddanych radioterapii w obu grupach terapeutycznych, wyniki poziomu mieściły się w zakresie od 0,002 uIU/ml do 22,14 uIU/ml (średnia 4,25; mediana 3,46 uIU/ml). W grupie A nadczynność tarczycy stwierdzono u 1 (1,2%) pacjentki po zakończonym leczeniu, podczas gdy w grupie B 1 (2,4%) pacjentka miała rozpoznaną nadczynność tarczycy tuż przed diagnozą chłoniaka Hodgkina. Wole guzkowe w grupie A stwierdzono u 3 (3,6%) pacjentów, a w grupie B u 5 (12,2%) dzieci.

4.2.3.2. Układ rozrodczy

Zaburzenia układu rozrodczego w grupie A stwierdzono u 5 (6%) pacjentów, wśród których u 4 (4,8%) kobiet wystąpiło przedwczesne wygasanie czynności jajników, a u 1 (1,2%) mężczyzny obserwowano podwyższony poziom FSH. Podobnie w grupie B zaburzenia układu rozrodczego zaobserwowano u 5 (14,6%) pacjentów, w tym u 3 (7,3%) kobiet obserwowano przedwczesne wygasanie czynności jajników, u 2 (4,8%) chłopców stwierdzono obniżony poziom testosteronu, a u 1 (2,4%) pacjenta stwierdzono podwyższony poziom FSH.

4.2.3.3. Wpływ radioterapii na zaburzenia endokrynologiczne oraz wtórne nowotwory

W grupie A wśród 42 (46,7%) chłopców, u których przeprowadzono radioterapię okolicy szyi oraz śródpiersia dawką od 15 - (20-25) – 30 Gy, żadnych powikłań endokrynologicznych nie rozpoznano u 33 (78,6%) chłopców, po jednym powikłaniu endokrynologicznym stwierdzono u 6 (14,3%), po dwa powikłania u 2 (4,8%) i po trzy powikłania endokrynologiczne odpowiednio u 1 (2,3%) chłopców. Oprócz zaburzeń gruczołu tarczowego, stwierdzono otyłość u 4 (9,6%) oraz hiperprolaktynemię u 1 (2,3%) chłopców.

W grupie A wśród 35 (38,9%) dziewcząt poddanych radioterapii okolicy szyi i śródpiersia dawkami promieniowania 15- (20-25) – 30 Gy, żadnych powikłań endokrynologicznych nie rozpoznano u 18 (51,4%) dziewcząt, po jednym powikłaniu stwierdzono u 11 (31,4%), po dwa powikłania u 4 (11,4%), po trzy powikłania u 1 (2,9%) i cztery powikłania endokrynologiczne stwierdzono u 1 (2,9%) pacjentki.

Rak brodawkowaty tarczycy został rozpoznany u 1 (2,9%) pacjentki, która otrzymała naświetlania w dawce 25Gy na szyję oraz 30Gy na śródpiersie. U 2 (5,8%) pacjentek, które otrzymały dawkę 30Gy na śródpiersie rozpoznano fibroadenomę piersi, u 2 (5,8%) rozpoznano hiperprolaktynemię oraz przedwczesne wygasanie czynności jajników, a zespół policystycznych jajników oraz otyłość rozpoznano u 1 (2,9%) pacjentki.

W grupie B naświetlania szyi oraz śródpiersia w dawkach 19,8 Gy – 29,8 Gy przeprowadzono u 9 (20,9%) chłopców. Wśród wszystkich chłopców poddanych radioterapii nie stwierdzono żadnych powikłań endokrynologicznych u 4 (44,4%) chłopców, po jednym schorzeniu endokrynologicznym stwierdzono u 4 (44,4%), a po dwa zaburzenia endokrynologiczne u 1 (11,2%) pacjenta.

Somatotropinową niedoczynność przysadki, z niedoborem hormonu wzrostu (ang. growth hormone, GH) rozpoznano u 1 (11,2%) pacjenta, obniżony poziom testosteronu stwierdzono u 2 (22,2%) pacjentów, a podwyższone FSH u 1 (11,2%) pacjenta.

W grupie B wśród 11 (25,6%) pacjentek, u których zastosowano radioterapię szyi oraz śródpiersia w dawce 19,8 Gy-29,8 Gy nie stwierdzono żadnych powikłań endokrynologicznych u 4 (36,4%) dziewcząt, jedno powikłanie endokrynologiczne stwierdzono u 6 (54,5%), a po dwa zaburzenia u 1 (9,1%).

Wtórny brak miesiączki jako dodatkowe powikłanie endokrynologiczne rozpoznano w tej grupie u 1 (9,1%) pacjentki.

Liczbę powikłań endokrynologicznych w zależności od płci, protokołu terapeutycznego oraz dawki radioterapii umieszczono w Tabelach 34-37.

Tabela 34. Występowanie powikłań endokrynologicznych u chłopców (grupa A), u których przeprowadzono radioterapię.

Lp.	Stopień zaawansowania	Dawka promieniowania - szyja (Gy)				Dawka promieniowania - śródpierście (Gy)				Rodzaj powikłania endokrynologicznego - tarczyca					Inne	Liczba powikłań
		15	20-25	30		15	25	30		1	2	3	4	5		
1	IIA					x										0
2	IVB	x						x		x						1
3	IIIB	x				x				x		x				2
4	IVA	x					x			x					A	2
5	IIIB	x				x										0
6	IIA	x													A	1
7	IIIB	x				x				x						1
8	IIA	x				x				x			x		B	3
9	IVB	x						x								0
10	IA	x														0
11	IIIB	x					x								A	1
12	IVB	x						x								0
13	IIIB	x													A	1
14	IIIB			x		x										0
15	IA			x												0
16	IIA	x				x										0
17	IVB					x										0
18	IIA	x						x								0
19	IVA	x														0
20	IVA	x				x										0
21	IVB	x						x								0
22	IIIA	x						x								0
23	IIIA	x														0

Lp.	Stopień zaawanso- wania	Dawka promieniowania - szyja (Gy)				Dawka promieniowania - śródpiersie (Gy)				Rodzaj powikłania endokrynologicznego - tarczyca					Inne	Liczba powikłań
		15	20-25	30		15	25	30		1	2	3	4	5		
24	IIA	x						x								0
25	IIIB		x				x			x						1
26	IIA		x													0
27	IIA	x														0
28	IIA	x						x								0
29	IIA		x													0
30	IIA	x						x								0
31	IIIA							x								0
32	IIA		x					x								0
33	IIIB		x					x								0
34	IIA			x		x										0
35	IIB	x				x										0
36	IIIB	x						x								0
37	IIB	x						x								0
38	IIA	x														0
39	IIB							x								0
40	IB							x								0
41	IIIB							x								0
42	IIA		x													0

1 – niedoczynność tarczycy.
2 – nadczynność tarczycy
3 – wole koloidowe
4 – wole guzkowe
5 – rak tarczycy

A – otyłość
B – hiperprolaktynemia

Tabela 35. Występowanie powikłań endokrynologicznych u dziewcząt (grupa A), u których przeprowadzono radioterapię.

Lp.	Stopień zaawansowania	Dawka promieniowania - szyja (Gy)				Dawka promieniowania - śródpierście (Gy)				Rodzaj powikłania endokrynologicznego - tarczyca					Inne	Liczba powikłań
		15	20-25	30		15	25	30		1	2	3	4	5		
1	IIA	x				x										0
2	IIA	x						x		x						1
3	IIA	x				x										0
4	IIA	x				x				x					A	2
5	IIAE	x				x		x								0
6	IIIB	x				x				x						1
7	IIA							x								0
8	IIA	x					x			x						1
9	IIIB		x				x				x					1
10	IVB	x						x		x						1
11	IIIB			x			x									0
12	IIA	x								x						1
13	IVA	x						x								0
14	IIA			x				x		x		x				2
15	IIIB	x						x		x						1
16	IIIA	x				x										0
17	IVB						x									0
18	IIA							x								0
19	IA	x								x						1
20	IIIA		x			x										0
21	IIAE		x					x		x				x		2
22	IIIB							x		x						1
23	IIA	x				x										0
24	IIA	x				x										0

Lp.	Stopień zaawanso- wania	Dawka promieniowania - szyja (Gy)			Dawka promieniowania – śródpiersie (Gy)			Rodzaj powikłania endokrynologicznego - tarczycy					Inne	Ilość powikłań	
		15	20-25	30	15	25	30	1	2	3	4	5			
25	IIB	x												0	
26	IIA	x				x								0	
27	IIIB						x	x				x		B, C	3
28	IIB			x			x							D	1
29	IVB	x					x								0
30	IIA	x										x		E	1
31	IIA	x					x								0
32	IIIB	x					x					x	x	B, E	4
33	IIB	x													0
34	IVB	x					x					x		C	2
35	IVB	x				x									0

1 – niedoczynność tarczycy

2 - nadczynność tarczycy

3 – wole koloidowe

4 – wole guzkowe

5 – rak tarczycy

A – zespół policystycznych jajników

B- hiperprolaktynemia

C –fibroadenoma piersi

D – otyłość

E – przedwczesne wygasanie czynności jajników

Tabela 36. Występowanie powikłań endokrynologicznych u chłopców (grupa B), u których przeprowadzono radioterapię.

Lp.	Stopień zaawansowania	Dawka promieniowania -szyja (Gy)		Dawka promieniowania -śródpiersie (Gy)		Dawka promieniowania -jama brzuszna (Gy)		Rodzaj powikłania endokrynologicznego-tarczycy					Inne	Ilość powikłań
		19,8	29,8	19,8	29,8	19,8	29,8	1	2	3	4	5		
1	IIA	x											A	1
2	IIIA	x			x								B	1
3	IVA	x		x			x						B	1
4	IIIB	x			x									0
5	IIIA				x		x							0
6	IVA	x			x	x		x						1
7	IVB	x			x									0
8	IIBE	x			x									0
9	IIBE										x		C	2

1 – niedoczynność tarczycy
2 - nadczynność tarczycy
3 – wole koloidowe
4 – wole guzkowe
5 – rak tarczycy

A – somatotropinowa niedoczynność przysadki, niedobór GH
B- obniżony testosteron
C –podwyższone FSH

Tabela 37. Występowanie powikłań endokrynologicznych u dziewcząt (grupa B), u których przeprowadzono radioterapię.

Lp.	Stopień zaawansowania	Dawka promieniowania -szyja (Gy)		Dawka promieniowania -śródpierście (Gy)		Dawka promieniowania -jama brzuszna (Gy)		Rodzaj powikłania endokrynologicznego-tarczycy					Inne	Ilość powikłań
		19,8	29,8	19,8	29,8	19,8	29,8	1	2	3	4	5		
1	IIB	x			x									0
2	IIB				x			x						1
3	IIIA	x			x	x								0
4	IIIB		x				x			x				1
5	IVA	x												0
6	IVA	x												0
7	IVB	x			x	x		x						1
8	IIIA	x			x	x					x			1
9	IIIB	x			x	x		x			x		A	3
10	IIA	x			x				x					1
11	IIIA	x			x			x						1

1 – niedoczynność tarczycy

2 - nadczynność tarczycy

3 – wole koloidowe

4 – wole guzkowe

5 – rak tarczycy

A – wtórny brak miesiączki

4.2.4. Powikłania pulmonologiczne

Powikłanie pulmonologiczne w postaci astmy oskrzelowej rozpoznano u 1 (1,2%) pacjenta w grupie A oraz u 2 (4,9%) pacjentów w grupie B. Chłopiec z grupy A otrzymywał radioterapię na śródpiersie o wartości 30 Gy, natomiast oboje chłopców z grupy B leczeni byli wyłącznie chemioterapią.

4.2.5. Powikłania neurologiczne

Jako odległe neurologiczne następstwo leczenia w obu grupach terapeutycznych stwierdzono neuropatię nerwu strzałkowego u 1 (1,2%) pacjentki w grupie A oraz neuropatię czuciową u 1 (2,4%) pacjentki w grupie B.

4.2.6. Zaburzenia kostne

W grupie A wykonano densytometrię układu kostnego u 15 (18,1%) pacjentów. Na podstawie wykonanego badania rozpoznano osteopenię u 7 (8,4%) chłopców oraz u 2 (2,4%) dziewcząt. Osteoporozę rozpoznano u 1 (1,2%) pacjenta, u którego nastąpiło kompresyjne złamanie odcinka lędźwiowego L3-L4. kręgosłupa. Pozostałe 3 pacjentki skarżyły się na bóle kostne. Wskaźnik T jako wynik badania densytometrycznego w grupie A wyniósł min -2,7 do max 1,35 (średnia -0,13, mediana 0).

W grupie B densytometrię układu kostnego wykonano u 11 (26,8%) pacjentów. Na podstawie wyników badania, gdzie wskaźnik T w tej grupie chorych wyniósł min -2,76 do max 1,70 (średnia -0,11, mediana 0) rozpoznano osteopenię u 1 (2,4%) chłopca oraz 1 (2,4%) dziewczynki. Osteoporozę (wskaźnik T -2,76) oraz złamanie kompresyjne odcinka Th4-Th5 kręgosłupa piersiowego rozpoznano u 1 (2,4%) pacjenta. Pozostała 5 (6%) pacjentów skarżyła się na bóle kostne o różnym umiejscowieniu.

5. Dyskusja

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się poprawę wyników leczenia chorób nowotworowych u dzieci i młodzieży. Jest to następstwo skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego, na które składa się wielolekowa chemioterapia, radioterapia oraz zaawansowana technologia zabiegów chirurgicznych, a w przypadku progresji lub wznowy choroby terapia celowana. Wydaje się, że również zwiększona czujność onkologiczna wśród pediatrów oraz świadomość rodziców wpływa na postawienie szybszej diagnozy, a tym samym na wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Chłoniak Hodgkina jest jednym z lepiej rokujących nowotworów u dzieci jak i u dorosłych, z pEFS sięgającym do 98% (47)(48)(49)(168)(169)(170). Droga do osiągnięcia tego sukcesu terapeutycznego była długa i kręta, oparta na wielu nieudanych próbach leczenia. Początek leczenia chłoniaka Hodgkina sięga 1832 r., kiedy to Thomas Hodgkin próbował leczyć bezskutecznie pacjentów wyciągiem z rośliny *Croton eluteria*, sodą oraz jodem. Gaz musztardowy użyty w czasie II wojny światowej zmniejszył zajęte przez chłoniaka węzły chłonne i został uwzględniony jako opcja terapeutyczna przez Goodmana. W 1932 roku Chevalier i Bernard rekomendował radioterapię jako leczenie paliatywne, a już w 1955 r. pracownik Uniwersytetu Medycznego Stanforda, Henry Kaplan użył po raz pierwszy liniowego akceleratora medycznego o mocy 6 milionów volt do wyleczenia retinoblastomy u dziecka. Był to krok milowy w leczeniu jakim było zmniejszanie się mas węzłowych w chłoniaku Hodgkina pod wpływem promieniowania, co zwiększyło czas przeżycia pacjentów (171). Uprzywilejowana pozycja radioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina miała miejsce do czasu, kiedy stworzono pierwsze protokoły chemioterapii, które w połączeniu z radioterapią zwiększyły szansę na całkowite ustąpienie choroby. W ten sposób zaczęto kojarzyć leki oraz radioterapię w celu uzyskania najlepszego efektu terapeutycznego.

W 1964 r. powstał cykl chemioterapii oparty o chloromentynę, winkrystynę, prokarbazynę oraz prednizon (MOPP). Pierwsi pacjenci leczeni w National Cancer Institute uzyskali pOS do 70% (15). Wraz z dłuższym życiem pacjentów pojawiły się objawy uboczne leczenia, takie jak niepłodność związana ze stosowaniem prokarbazyny, jak również wtórne nowotwory spowodowane przez chlormentynę, znanej również pod nazwą iperyt azotowy, używany podczas wojny jako broń chemiczna (172). Powiązanie wtórnych nowotworów oraz niepłodności z zastosowanym wcześniej leczeniem

przeciwnowotworowym było przyczyną poszukiwania innych kombinacji leków przeciwnowotworowych, które w połączeniu z radioterapią będą mniej toksyczne i wpłyną na lepszą jakość życia ozdrowieńców. W ten sposób, w roku 1981, w Narodowym Instytucie Nowotworów w Mediolanie, powstał zmodyfikowany schemat leczenia ABVD, w którym zastosowano doksorubicynę, bleomycynę, winblastynę oraz dakarbazynę. Zaobserwowano po nim zmniejszenie skutków ubocznych leczenia oraz przede wszystkim spadek niepowodzeń terapii o 10-30% (173). Wieloletnie obserwacje pacjentów po leczeniu skojarzonym ukazywały szereg odległych powikłań, które stanowiły wysoką cenę, pomimo osiągnięcia remisji choroby nowotworowej. W celu optymalizacji intensywności i długości leczenia różne projekty badawcze ustalały grupy ryzyka na podstawie stopnia zaawansowania klinicznego, obecności lub braku objawów ogólnych oraz guza „bulky” (174)(175)(176)(177).

W Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie Childrens Oncology Group (COG) do grupy niskiego ryzyka zaliczyła pacjentów w stopniu IA/IIA bez „bulky”, do grupy wysokiego ryzyka pacjentów w stopniu IIIB oraz IVB, natomiast do grupy pośredniego ryzyka pozostałe stopnie zaawansowania (178). Niemiecka grupa German Multicenter Studies (GPOH) do grupy niskiego ryzyka zaliczyła pacjentów ze stopniem IA/IB oraz IIA, natomiast do grupy wysokiego ryzyka pacjentów w stopniu IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVA/IVB. Pozostali pacjenci kwalifikowali się do grupy pośredniego ryzyka (179). W Wielkiej Brytanii Children’s Cancer Group do grupy niskiego ryzyka zaliczyła pacjentów stopniu IA/IB oraz IIA (podobnie jak grupa niemiecka), natomiast do grupy wysokiego ryzyka zakwalifikowano tylko pacjentów w IVA/IVB stopniu zaawansowania klinicznego (180). W Protokole HD-97 jako czynnik stratyfikujący do grup ryzyka wyodrębniono dodatkowo wartość OB oraz typ histopatologiczny klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina. Do grupy niskiego ryzyka zakwalifikowani byli pacjenci w stopniu IA/IIA, u których nie stwierdzono typu LD klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina oraz przy rozpoznaniu OB <50 mm/h. Do grupy wysokiego ryzyka zaliczono wszystkich pacjentów z typem histopatologicznym LD niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego oraz pacjentów w stopniu IIIB, IVA/IVB. Pozostali pacjenci byli zakwalifikowani do grupy pośredniego ryzyka, jednakże liczba cykli chemioterapii w tej grupie pacjentów zależała dodatkowo od wieku chorego. Korzystnym czynnikiem w tej grupie rokowniczej był wiek dziecka <10 r.ż. Niemiecka grupa onkologii i hematologii pediatricznej (GPOH) otworzyła w 2009 r. wieloośrodkowe badanie kliniczne EuroNet-PHL-C1, gdzie do grupy niskiego ryzyka (TG1) zakwalifikowano pacjentów w stopniu

zaawansowania IA/IB, IIA, do grupy wysokiego ryzyka (TG3) zaliczono pacjentów w stopniu zaawansowania IIEB, IIIEA/IIIEB, IIIB, IVA/IVB. Pozostali pacjenci byli zaszeregowani do grupy pośredniego ryzyka (TG2). Początkowo protokół terapeutyczny nie zakładał dodatkowych czynników stratyfikacyjnych do grup ryzyka oprócz stopnia zaawansowania klinicznego i obecności (B) lub braku (A) objawów ogólnych. Po zakończeniu rekrutacji do badania klinicznego w 2013 r. i analizie pacjentów stwierdzono znacznie gorsze rokowanie z prawdopodobieństwem przeżycia wolnym od niekorzystnych zdarzeń EFS<80% u chorych w grupie niskiego ryzyka (TG1) z dodatkowymi czynnikami niekorzystnymi jak: OB>30 mm/h oraz /lub guz „bulky” z objętością >200 ml. U pozostałych pacjentów z grupy TG1 prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń EFS wyniosło 97%. W związku z tym pacjentów z grupy TG1 z obecnością niekorzystnych czynników przeniesiono do grupy pośredniego ryzyka TG2, gdzie leczenie było bardziej intensywne (181). Przedstawiona powyżej ewolucja stratyfikacji do grup ryzyka w protokołach terapeutycznych stosowanych w chłoniaku Hodgkina wskazuje na trudności w poszukiwaniu optymalnego leczenia. Decyzja o rezygnacji z napromieniania uzależniona była zarówno od grupy terapeutycznej, a tym samym liczby cykli chemioterapii, jak i od odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych Children’s Cancer Group (CCG) wszyscy pacjenci byli kwalifikowani do radioterapii dawką 21 Gy na regiony zajęte lub kończyli leczenie bez przeprowadzenia naświetlań w zależności od odpowiedzi na zastosowaną terapię. U pacjentów grupy niskiego ryzyka stosowano 4 cykle COPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna) lub 4 cykle ABV (doxorubicyna, bleomycyna i winblastyna). Prawdopodobieństwo 3-letniego pEFS oraz pOS u pacjentów z grupy niskiego ryzyka, u których przeprowadzono radioterapię wyniosło 100%. W grupie pośredniego ryzyka pacjenci byli randomizowani do ramienia z 6 cyklami COPP lub 6 cyklami ABV. Po 3 latach obserwacji pOS wszystkich pacjentów wyniósł 95%, a pEFS pacjentów z radioterapią wyniósł 88%. Schemat leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka był bardziej zróżnicowany. Otrzymywali oni po 1 cyklu COPP z ABV, 2 cykle Ara-C/VP-16 (cytozar, etopozyd) oraz cykl CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna) oraz G-CSF. W grupie pacjentów poddanych radioterapii pOS wyniósł 100%, a pEFS 91% (180). Pierwsze niemieckie badanie kliniczne DAL-HD-78 wskazało pewien trend w leczeniu chłoniaka Hodgkina w oparciu o najbardziej efektywne cytostatyki. Pacjenci w grupie niskiego ryzyka otrzymywali po 2 cykle OPPA (winkrystyna, prokarbazyna, doksorubicyna), po których dodatkowo w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka

dotychczas dodawano w konsolidacji leczenia cykl COPP. W tym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali radioterapię 36-40 Gy na zajęte regiony oraz po 18-20 Gy na sąsiadujące pola. W przypadku zajęcia śledziony wykonywano splenektomię. W kolejnym badaniu DAL-HD 82 liczba cykli COPP uzależniona była od stopnia zaawansowania; dla grupy pośredniego ryzyka 2 cykle, a dla grupy wysokiego ryzyka 4 cykle chemioterapii konsolidującej. Liczba splenektomii została zredukowana o 40%, a pole naświetlań zostało ograniczone tylko do obszarów zajętych. Zmieniono również dawki napromieniania, w zależności od grupy terapeutycznej: dla TG1 – 35 Gy, dla TG2-30 Gy, dla TG3- 25 Gy, a w przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie pacjenci dodatkowo otrzymywali „boost” w dawce 5-10 Gy. W przypadku tak zróżnicowanej terapii, w zależności od stopnia zaawansowania, uzyskano bardzo dobre wyniki leczenia. Po 5 latach obserwacji pEFS wyniósł dla grupy TG1- 99%, dla TG2- 96%, a dla TG 3- 90% (182). Niemiecko- austriackie badanie wieloośrodkowe DAL-HD-90 stosowało w grupie niskiego ryzyka chemioterapię w zależności od płci. Dziewczynki otrzymywały 2 cykle OPPA, a chłopcy 2 cykle OEPA, gdzie prokarbazyna była zastąpiona etopozydem (Schellong et al. 1999). Było to spowodowane działaniem niepożądanym prokarbazyny. U wszystkich pacjentów przeprowadzono radioterapię w dawce 25 Gy, uzyskując 5-letnie przeżycie całkowite (pOS) w grupie niskiego ryzyka 98%, a 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń pEFS 91%, w tym pEFS dla dziewczynek wyniosło 96% , a pEFS dla chłopców wyniosło 94%. W grupie pośredniego i wysokiego ryzyka wszyscy pacjenci niezależnie od płci otrzymywali dodatkowo 2 lub 4 cykle COPP. Dawka radioterapii była zróżnicowana w zależności od grupy ryzyka i wynosiła 25 Gy w grupie TG2 i 20 Gy w grupie TG3 i w przypadku pacjentów z tych grup ryzyka decyzja o przeprowadzeniu radioterapii uzależniona była od odpowiedzi na leczenie. W przypadku złej odpowiedzi dodatkowo zaplanowany był dla tych pacjentów „boost” w dawce 5-10Gy. W programie DAL-HD-90 odstąpiono od splenektomii. Po 5 latach obserwacji pOS wyniósł 98%, a pEFS 93% dla grupy pośredniego ryzyka, natomiast dla grupy wysokiego ryzyka pOS wyniósł 94%, a pEFS 86% (178) (183)(182)(184). W kolejnym wieloośrodkowym niemieckim badaniu klinicznym DAL-HD-95 cykle chemioterapii były stosowane jak w badaniu DAL-HD-90, jednak radioterapia w stałej mniejszej dawce 20 Gy była zarezerwowana tylko u pacjentów, którzy nie uzyskali dobrej odpowiedzi na leczenie. Decyzja o zmniejszeniu dawki napromieniania z 25 Gy na 20 Gy była skutkiem badań nad wtórnymi nowotworami, szczególnie guzami litymi, których częstotliwość wg Meadows et al.

wzrasta o 5,7% w okresie 20 lat po zakończeniu leczenia w stosunku do zdrowej populacji, w czym głównie dopatrywano skutków stosowania chemioterapii alkilującej oraz radioterapii (63). Przy tak zastosowanym leczeniu po 5 latach obserwacji pEFS wyniósł 88%, a pOS 97% dla wszystkich pacjentów. Po 10 latach obserwacji pOS wyniósł 96,3%, prawdopodobieństwo wolne od progresji pPFS wyniosło w całej grupie badanej 88,2%, a pEFS porównywalnie z 5-letnimi obserwacjami 85,4%. Różnice istotnie statystycznie ($p=0.0001$) zarysowały się dopiero przy ocenie pPFS poszczególnych grup terapeutycznych, zwłaszcza w grupie pośredniego ryzyka, gdzie pPFS pacjentów bez radioterapii wyniosło 68,5%, a pacjentów z radioterapią 91,4%. W pozostałych grupach TG1 i TG2 nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w odniesieniu do pRFS. Analizując pacjentów Dorffel et al. stwierdził, że zmniejszenie dawki radioterapii z 25 Gy na 20 Gy nie pogorszyło rokowania, tak jak rezygnacja z radioterapii (185). Kluczową rolę radioterapii dostrzeżono wśród wszystkich analizowanych pacjentów ośrodka poznańskiego. Wśród pacjentów, u których przeprowadzono radioterapię pOS wyniosło 93,9%, a u pacjentów bez radioterapii pOS wyniosło 86,7% ($p=0.8$). Istotna różnica ($p=0.037$) dotyczyła 5-letnich przeżyć wolnych od niekorzystnych zdarzeń, gdzie pEFS w grupie pacjentów z radioterapią wyniósł 85,4%, a bez radioterapii zaledwie 59,5%. W przypadku prawdopodobieństwa wolnego od wznowy nie odnotowano istotności statystycznej ($p=0.18$) w odniesieniu do pacjentów po radioterapii (93%) oraz pacjentów leczonych tylko chemioterapią (81,6%). Wyniki te zdecydowanie wskazują na istotną pozycję radioterapii w leczeniu chłoniaka Hodgkina. W programie HD-97 w grupie niskiego ryzyka radioterapia szyi została przeprowadzona u 33,4% pacjentów, a radioterapia śródpiersia u 25,6% pacjentów. Tak intensywne leczenie przełożyło się na pOS w tej grupie chorych, które wyniosło 97,2%. Wszyscy zakwalifikowani do radioterapii pacjenci otrzymali dawkę promieniowania 15-30 Gy. W grupie TG2 radioterapia szyi i śródpiersia została przeprowadzona u mniejszej ilości pacjentów (17,8%), a radioterapia okolicy podprzeponowej u 6,7% pacjentów, uzyskując pOS na poziomie 94,7%. W grupie TG3 radioterapię szyi przeprowadzono u 27,8% pacjentów, radioterapię śródpiersia u 32,2% pacjentów, radioterapię płuc u 12,2%, a radioterapię okolicy podprzeponowej u 21,2% pacjentów, uzyskując w tej grupie ryzyka pOS o wartości 86,6%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia w badanej grupie pacjentów leczonych wg programu HD-97 w zależności od grupy ryzyka nie było istotnie statystycznie ($p=0.32$).

W protokole EuroNet-PHL-C1 pacjenci zakwalifikowani do radioterapii otrzymywali dawkę promieniowania 19,8-29,8 Gy. Różnica między protokołem HD-97, a EuroNet-PHL-C1 dotyczyła liczby dzieci zakwalifikowanych do radioterapii, gdzie w grupie A radioterapię przeprowadzono u 94,4% pacjentów, a w grupie B u 46,6% pacjentów ($p=0.0001$). Istotnie więcej pacjentów poddano radioterapii szyi w grupie A (78.9%) niż w grupie B (44,2%); $p=0.0002$. Istotność statystyczną $p=0.0001$ stwierdzono również w liczbie dzieci zakwalifikowanych do radioterapii śródpiersia w grupie A (75.6%) oraz w grupie B (37,2%). Zasadnicza różnica w liczbie pacjentów wymagających radioterapii może wynikać z dostępności czułych i precyzyjnych badań obrazowych stosowanych do oceny odpowiedzi na leczenie. W trakcie trwania programu HD-97 ocena remisji opierała się w głównej mierze na badaniach rentgenowskich oraz ultrasonografii, przy czym wynik badania usg w dużym stopniu uzależniony był od umiejętności radiologa i powtarzalności badania przez tą samą osobę. Biorąc pod uwagę rozbieżność w liczbie pacjentów grupy niskiego ryzyka zakwalifikowanych do radioterapii szyi w grupie A (33,4%) oraz w grupie B (4,7%) powstaje pytanie, czy ci sami pacjenci otrzymaliby radioterapię, gdyby do oceny remisji zastosować inne bardziej precyzyjne i czułe techniki obrazowania, które są aktualnie stosowane w onkologii dziecięcej, tj. rezonans magnetyczny, tomograf komputerowy o wysokiej rozdzielczości, czy PET-CT. Dostępność wymienionych badań obrazowych jest zdecydowanie większa niż 20 lat temu.

Protokoły terapeutyczne zastosowane w analizowanej grupie pacjentów różniły się między sobą liczbą cykli chemioterapii oraz cytostatykami używanymi w poszczególnych cyklach. Program HD-97 opierał się między innymi o doświadczenie programu Stanford. W badaniu Stanforda grupa pacjentów niskiego ryzyka otrzymywała chemioterapię: 3 cykle MOPP lub 3 cykle ABVD. Dodatkowo u wszystkich pacjentów planowana była radioterapia regionów zajętych w dawce 15-25,5 Gy. Tak intensywne leczenie dało w rezultacie, po 10 latach obserwacji, pOS oraz pEFS 100%. Pacjenci grupy pośredniego oraz wysokiego ryzyka byli leczeni w taki sam sposób co pacjenci z grupy niskiego ryzyka. Identyczne postępowanie z pacjentami niezależnie od stopnia zaawansowania wpłynęło na pOS, które w tej grupie pacjentów wyniosło 85%, a pEFS wyniosło 69% po 10 latach obserwacji (186). To badanie pokazało, że pacjenci w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka wymagają bardziej intensywnego leczenia, niż w pacjenci o najniższym stopniu zaawansowania. Zostało to uwzględnione przez PPGPLBC w tworzeniu programu HD-97, w którym pacjenci w zależności od grupy

ryzyka otrzymywali cykle B-DOPA (pochodna cyklu ABVD) oraz cykle MVPP (pochodna cyklu MOPP). Ilość cykli była zróżnicowana w określonych grupach ryzyka, jak również zależała od stopnia zaawansowania i dodatkowych czynników prognostycznych w obrębie określonej grupy ryzyka, co zostało przedstawione w Tabeli 10 oraz Tabeli 11. Różnice między protokołami dotyczyły również rodzaju stosowanych cytostatyków. W grupie pacjentów leczonych programem EuroNet-PHL-C1 żaden pacjent nie otrzymał prokarbazyny, natomiast w grupie pacjentów programu HD-97 sumaryczna dawka prokarbazyny wahała się od 2000 mg/m² do 8000 mg/m² w zależności od grupy ryzyka, a sumaryczna dawka dakarbazyny była taka sama w obu programach terapeutycznych i wahała się od 1500 mg/m² do 3000 mg/m². Prokarbazyna została z powodzeniem zastąpiona innym lekiem alkilującym Etopozydem, który był stosowany przez 5 dni w każdym cyklu OEPA. Cyklofosfamid, który był stosowany w konsolidacji leczenia w protokole EuroNet-PHL-C1 dla grup pośredniego i wysokiego ryzyka, w programie HD-97 był przypisany do leczenia II linii w przypadku progresji lub wznowy choroby. Cykl ABVD z bleomycyną w dawce sumarycznej 40mg/m² był stosowany w II linii leczenia EuroNet-PHL-C1, podczas gdy w programie HD-97, bleomycyna była stosowana w każdej grupie ryzyka w dawce sumarycznej od 16 mg/m² do 32 mg/m² zależnie od stopnia zaawansowania choroby.

Nieklasyczna postać chłoniaka Hodgkina – postać z przewagą limfocytów (ang. nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) jest traktowana jako oddzielna jednostka chorobowa, z bardzo dobrym rokowaniem, równocześnie jest związana z dużym ryzykiem późnej wznowy, a także transformacji w chłoniaka nieziarniczego (ang. non Hodgkin lymphoma, NHL). U dzieci i młodych dorosłych występuje rzadko. Stanowi < 10% wszystkich rozpoznań chłoniaka Hodgkina wśród dzieci i dorosłych (187). Badanie kliniczne DAL HD-90 zarejestrowało 7 pacjentów, u których wykonano tylko zabieg operacyjny, 2 z nich miało wznowę i otrzymało 2 cykle OEPA z radioterapią (188). Grupa francuska (The French Society of Pediatric Oncology) wśród 13 pacjentów w stopniu IA, u których usunięto całkowicie zajęte węzły chłonne, odnotowała 3 wznowy w przeciągu 2 lat (189). W poznańskim ośrodku rozpoznano NLPHL u 4 pacjentów, którzy byli leczeni protokołem HD-97, zgodnie ze stopniem zaawansowania. Wszyscy pacjenci żyją w I remisji choroby.

Program EuroNet-PHL-C1 dla klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina w dużej mierze opierał się na doświadczeniach niemieckiej grupy pediatrycznej i wcześniejszych wieloośrodkowych badaniach klinicznych DAL-HD90, DAL- HD95 oraz badania

pilotażowego GPOH-HD2002. Oceniając retrospektywnie wyniki, okazało się, że około 30% pacjentów w grupie TG1 (DAL- HD95) uzyskało remisję jeszcze przed włączeniem radioterapii. W związku z tym w programie pilotażowym (GPOH-HD2002) zmniejszono liczbę radioterapii wśród pacjentów z niskiej grupy ryzyka o 66% (182). W programie GPOH- HD2002 ze względu na toksyczności prokarbazyny, zarówno u chłopców jak i u dziewcząt, zastosowano cykl OEPA niezależnie od płci. Jednocześnie w celu utrzymania efektywności leczenia, zdecydowano o zwiększeniu ilości dawek etopozyny z 4 na 5 dni (183). W oparciu o program pilotażowy, pacjenci w grupie niskiego ryzyka w Programie EuroNet-PHI-C1 również otrzymywali 2 cykle OEPA, niezależnie od płci.

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w Poznaniu nie brała udziału w wieloośrodkowym badaniu klinicznym jako badacz, więc zgodnie z zaleceniami koordynatora krajowego ds. leczenia chłoniaka Hodgkina obowiązywało ramię z chemioterapią COPDAC. Po zakończeniu rekrutacji do badania zdecydowano, że w tzw. „okresie przejściowym” w całym kraju wszyscy pacjenci w grupie TG2 i TG3 otrzymają cykl COPDAC. Wynikało to z badań nad toksycznością prokarbazyny. Już w opracowaniach Klener et al. 1977 udokumentowano ten sam potencjał leczniczy dakarbazyny (DTIC) co prokarbazyny, wskazując na mniejsze toksyczności względem płodności zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet na korzyść DTIC (190). Innym argumentem przemawiającym za stosowaniem DTIC było dożylne podawanie tego leku, w przeciwieństwie do prokarbazyny, która była podawana doustnie.

W programie EuroNet-PHL-C1 w ośrodku poznańskim do grupy TG1 zakwalifikowano 7 (16,3%) pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli stopień IIA zaawansowania klinicznego. U 2/7 pacjentów przeprowadzono dodatkowo radioterapię. W grupie TG1 pOS wyniósł 66,7%, co zapewne spowodowane było małą liczbą pacjentów w tej grupie terapeutycznej oraz zgonem dwójki dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja. W grupie TG2 pOS wyniosło 100%, a w grupie TG3 pOS wyniosło 96%.

Analiza wyników leczenia potwierdziła dobre rokowanie w chłoniaku Hodgkina niezależnie od zastosowanego protokołu leczniczego. Wznowę choroby rozpoznano zaledwie u 5,6% pacjentów w grupie A oraz u 6,9% pacjentów w grupie B. Wszyscy pacjenci ze wznową w grupie B w I linii leczenia otrzymali wyłącznie chemioterapię. W leczeniu II linii po uzyskaniu remisji przeprowadzono u tych chorych autoHSCT. Wszyscy żyją w II remisji choroby. W grupie A zmarło 7,8% pacjentów, z czego u 2 pacjentów przyczyną zgonu była niewydolność wielonarządowa po alloHSCT od dawcy niespokrewnionego. Wyniki leczenia chłoniaka Hodgkina po przeszczepieniu szpiku

kostnego od dawcy niespokrewnionego wg Jethava et al. są wciąż niesatysfakcjonujące (191).

Uzyskane krzywe przeżycia dla obu grup terapeutycznych są zbliżone i potwierdzają dużą skuteczność leczenia; w grupie A pOS wyniósł 92,9%, a w grupie B 89,5% ($p=0.78$). Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p=0.45$) w odniesieniu do wyniku przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń pEFS dla grupy A (83,9%) i grupy B (69%). Zbliżone wyniki pOS 90% i pEFS 86% zostały opisane przez Marina et al. (125) oraz Herst et al. (192). Oceniając wyniki leczenia pacjentów w zależności od grup ryzyka nie stwierdzono istotności statystycznej ($p=0.49$) w odniesieniu do wyników pOS w grupie TG1 (93,6%), TG2 (96,4%) i TG3 (90,4%). Trend ku istotności statystycznej ($p=0.092$) stwierdzono w odniesieniu do wyników pEFS dla grupy TG1 (84,8%), TG2 (86,8%) i TG3 (73,8%). Podobne wyniki uzyskano w poszczególnych grupach w badaniach niemieckich (179)(181) (188) i amerykańskich (180). Inne wyniki leczenia w grupie TG1 otrzymano w badaniu Stanforda, gdzie pOS oraz pEFS wyniosło 100%, co zapewne było skutkiem połączenia intensywnej chemioterapii i radioterapii u wszystkich pacjentów w tej grupie ryzyka (186).

W programie EuroNet-PHL-C1 istotną rolę w ocenie remisji odgrywało badanie PET-CT, które wykonywane było na początku diagnozy, jak również w konkretnym punkcie czasowym po 2 cyklach OEPA (14-17 dni po ostatnim dniu chemioterapii), co miało na celu uniknięcie wyników fałszywie ujemnych. Wong et al. (193) dodatkowo opisał, że doustne przyjmowanie propranololu w dawce 1 mg/kg m.c. (max. 40 mg) u dzieci powyżej 10 r.ż. zmniejsza wychwyt 18-Fluorodeoksyglukozy w tkance brunatnej i tym samym badanie jest bardziej precyzyjne. Analizując wyniki wszystkich pacjentów z masą resztkową w śródpiersiu leczonych za pomocą obu protokołów terapeutycznych można stwierdzić, że badanie PET-CT zastąpiło inwazyjny zabieg torakoskopii u wielu pacjentów z grupy B. Z powodu przetrwałego guza w śródpiersiu po zakończonym leczeniu u 36/90 (40%) pacjentów z grupy A, zabieg torakoskopii w celu weryfikacji histopatologicznej wykonano aż u 52,8% tych chorych. W grupie B pomimo przetrwałego guza w śródpiersiu u 29/43 (67,4%) pacjentów, zabieg torakoskopii wykonano u 1 pacjenta. Istotna różnica ($p=0.0001$) w liczbie wykonanych torakoskopii w odniesieniu do pacjentów grupy A (52,8%) i grupy B (3,4%) była spowodowana brakiem dostępności do czułych metod diagnostycznych oceniających remisję choroby w czasie obowiązywania programu HD-97. Progresję choroby na podstawie badania histopatologicznego guza śródpiersia rozpoznano u 8,3% dzieci w grupie A i u 3,4%

pacjentów w grupie B ($p=0.007$). Wznowę choroby rozpoznano w ten sposób u 11,1% pacjentów w grupie A.

Późne powikłania leczenia onkologicznego w dzieciństwie mogą dotyczyć jednego narządu lub całego układu i są skutkiem chemioterapii, radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych. Wśród powikłań odległych po terapii chłoniaka Hodgkina u pacjentów leczonych w ośrodku poznańskim przeanalizowano wybrane z nich, a mianowicie występowanie wtórnych nowotworów, powikłań endokrynologicznych i kardiologicznych.

Ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu u pacjentów leczonych w dzieciństwie na chłoniaka Hodgkina utrzymuje się przez lata po zakończeniu terapii i jest uzależnione między innymi od wieku pacjenta w momencie diagnozy (194) (195), dawki oraz miejsca napromieniania (73), chemioterapii (64), a także palenia papierosów (86). Brenner et al. 2001 oraz Pearce et al. 2012 na podstawie swoich obserwacji wyodrębnili jeszcze jeden czynnik ryzyka wtórnego nowotworu jakim są badania obrazowe. Dotyczyło to szczególnie tomografii komputerowej, która jest wielokrotnie powtarzana w trakcie ustalania diagnozy i leczenia, a także po zakończeniu terapii (196)(197)(198). W wyniku badań wśród pacjentów leczonych onkologicznie w dzieciństwie przeprowadzonych przez CCSS stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka tarczycy wzrasta przy dawce radioterapii 20-29 Gy, a spada wraz ze wzrostem dawki powyżej 30 Gy (61). Kaldor et al. 1990 oraz Swedrlow et al. 2000 zwrócili również uwagę, że ryzyko zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną było wyższe w pierwszych latach po zakończeniu leczenia jako skutek stosowania leków alkilujących, a ryzyko wystąpienia guzów litych wzrastało wraz z upływającym czasem (195)(199). Przeprowadzono kilka wieloośrodkowych badań, podczas których próbowano określić ryzyko zachorowania na wtórny nowotwór wśród pacjentów leczonych na chłoniaka Hodgkina. Jako główną przyczynę powstawania wtórnego nowotworu wymieniano przede wszystkim rodzaj i zakres przebytej radioterapii. Badanie holenderskie (Schaapveld M et al. 2015) wskazało, że tzw. płaszczowa radioterapia z uwzględnieniem okolicy pachowej była główną przyczyną wzrostu złośliwych nowotworów piersi u kobiet, natomiast wśród pacjentów z rakiem płuc dodatkowym czynnikiem było palenie papierosów. Pacjenci z rakiem jelita grubego i trzustki otrzymywali w leczeniu prokarbazynę oraz naświetlania okolicy podprzeponowej (68). Szwedzka analiza kobiet po leczeniu chłoniaka Hodgkina (Sud A. et al 2017), u których wystąpił rak piersi, zwróciła uwagę na predyspozycje genetyczne i dużą wrażliwość na czynniki karcinogenne (200). W badaniach własnych, w

analizowanej grupie pacjentów rozpoznano łagodne nowotwory piersi, raka brodawkowego tarczycy, polip hiperplastyczny jelita grubego, chrzęstniak odcinka C kręgosłupa oraz MPNST (Malignant peripheral nerve sheath tumor). Wśród pacjentek z łagodnymi nowotworami piersi tylko jedna pacjentka w stopniu IA w momencie rozpoznania chłoniaka Hodgkina była w wieku <14 r.ż. i otrzymała wyłącznie chemioterapię. Nowotwór piersi rozpoznany został 228 miesięcy po zakończeniu leczenia. Pozostałe pacjentki miały powyżej 14 r.ż. w momencie diagnozy, należały do grupy pośredniego (3 pacjentki) i wysokiego (1 pacjentka) ryzyka i otrzymywały dodatkowo naświetlanie śródpiersia w dawce 25-30 Gy. Nowotwory piersi u tych pacjentek rozpoznano w czasie od 19 miesięcy do 80,5 miesiąca od zakończenia leczenia. W grupie B łagodny nowotwór piersi rozpoznano w czasie 52 miesiące po leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentki w grupie niskiego ryzyka, u której nie było konieczności przeprowadzenia radioterapii. Fibroadenoma jest najczęstszym łagodnym nowotworem piersi, występującym między 10-40 r.ż., ze szczytem zachorowania między 25-40 r.ż. Można przyjąć z dużym prawdopodobieństwem, że u wszystkich pacjentek rozpoznanie fibroadenoma nie miało związku z przebyłym leczeniem onkologicznym.

Rak brodawkowy tarczycy jest najczęstszym i najlepiej rokującym rakiem gruczołu tarczowego, na rozwój, którego niewątpliwie na wpływ promieniowanie jonizujące. Wtórny nowotwór tarczycy, najczęściej brodawkowy był opisywany u pacjentów, po naświetlaniu szyi w dawce do 20 Gy. Wielu autorów (Dorffel et al. 2015, Inskip et al. 2011, Sigurdson et al. 2005) zwraca uwagę na związek występowania raka tarczycy z płcią żeńską (76) (201) (202). Raka brodawkowego tarczycy rozpoznano u 15,4 letniej dziewczynki z grupy A pośredniego ryzyka, u której przeprowadzono radioterapię szyi (25 Gy) oraz radioterapię śródpiersia (30 Gy), co zapewne miało wpływ na rozwój wtórnego nowotworu. Choroba została rozpoznana w czasie 6,2 m-ca po zakończeniu leczenia, na podstawie badania usg tarczycy oraz biopsji cienkoigłowej. U pacjentki w grupie B rozpoznano raka tarczycy w trakcie leczenia, jeszcze przed zaplanowaną radioterapią. Pacjentka nie uzyskała adekwatnej odpowiedzi po 2 cyklach OEPA i w związku z tym została zakwalifikowana do napromieniania szyi oraz śródpiersia i płuc. W badaniach KT klatki piersiowej przed radioterapią stwierdzono obecność nowych guzków w płucach oraz powiększenie gruczołu tarczowego z hipodensyjnymi zmianami w prawym płacie tarczycy oraz zwapnieniami w lewym płacie tarczycy. Na podstawie badania PET-CT wysunięto wstępnie podejrzenie progresji choroby podstawowej (skala Deauville-5). Odstąpiono od radioterapii i na podstawie biopsji cienkoigłowej

rozpoznano raka brodawkowego tarczycy. Pacjentka była leczona radioaktywnym jodem oraz wykonano u niej zabieg chirurgiczny usunięcia prawego płata tarczycy.

Kostniakochrzęstniak (osteochondroma) jest łagodnym nowotworem wywodzącym się z tkanki chrzęstnej z elementami kostnymi. Najczęściej jest zlokalizowany w obrębie kości długich. Ten łagodny nowotwór został rozpoznany u pacjentki z grupy A (stopień zaawansowania IIIB), u której przeprowadzono radioterapię szyi (15 Gy) oraz śródpiersia 30 Gy. Diagnoza została postawiona w trakcie kontrolnych badań obrazowych w czasie 134 miesiące po zakończeniu leczenia. Wywiad rodzinny nie był obciążony występowaniem chrzęstniaków. Występowanie i nietypowa lokalizacja zmiany może wskazywać na związek z przebytem leczeniem onkologicznym, szczególnie z radioterapią, co znajduje potwierdzenie w literaturze. Kushner et al. 2015 opublikował pracę, w której opisał związek radioterapii u pacjentów po leczeniu neuroblastoma z występowaniem kostniakochrzęstniaków (203).

Polipy hiperplastyczne jelita grubego to łagodne zmiany nowotworowe, które wg WHO z 2000 r. należą do guzów nabłonkowych jelita grubego. W przypadku wielkości polipa poniżej 10mm i występowania w esicy lub odbytnicy nie wymagają zwiększonego nadzoru onkologicznego (204). Polipa hiperplastycznego rozpoznano u 19-letniego pacjenta na podstawie badania kolonoskopii, w czasie 47 miesięcy po zakończonym leczeniu onkologicznym. Chłopiec otrzymał chemioterapię oraz radioterapię okolicy podprzeponowej w dawce 19,8 Gy. Zmiany w miednicy o niejasnych charakterze opisano w badaniu kontrolnym KT jamy brzusznej i miednicy ok. 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu PET-CT wysunięto podejrzenie wznowy opisując zmianę około 18 mm w okolicy esicy o wartości $SUV_{max}=8,2$. Ogniska tego nie potwierdzono w badaniu MRI jamy brzusznej i pozostawiono pacjenta do obserwacji. Po kolejnych badaniach PET-CT zdecydowano się na zabieg kolonoskopii. Na podstawie badania histopatologicznego z usuniętego guza rozpoznano polipa hiperplastycznego. Pacjent jest pod ścisłą opieką gastroenterologa, ze względu na wielkość polipa powyżej 10 mm oraz obciążony wywiad onkologiczny.

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST) jest rzadkim nowotworem z grupy mięsaków, który występuje głównie u dorosłych, zaledwie 10-20% chorych stanowią pacjenci poniżej 20 r.ż. Około 50% tego nowotworu powstaje z nerwiakowłókniaków splotowatych u chorych z nerwiakowłókniakowością typu 1 (NF1, choroba Recklinghausena) (205). U pacjenta z chłoniakiem Hodgkina w stopniu IIA, po radioterapii szyi oraz okolicy nadobojczykowej w dawce 25 Gy rozpoznano

złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych w czasie 144 miesiące po zakończonej terapii. Chłopiec w trakcie pierwotnej diagnozy miał 5 lat i pomimo niskiej grupy ryzyka otrzymał radioterapię, co jest opisywane jako czynnik predysponujący do powstania tego rodzaju nowotworu wiele lat po zakończeniu leczenia. Wg Ducman et al. około 11 % na 120 przypadków MPNST stwierdzono u pacjentów po radioterapii, przy czym część z chorych miała rozpoznaną chorobę Recklinghausena (206). Podobnie Zadeh et al. 2007 opisali 6 pacjentów z wtórnym MPNST w czasie 10-50 lat od pierwotnej diagnozy, którzy otrzymywali radioterapię w dawce 24-40 Gy w trakcie leczenia pierwszego nowotworu (207). Pacjent z MPNST zmarł w obrazie niewydolności oddechowej spowodowanej progresją guza i wnikaniem do kanału kręgowego w czasie 12,9 miesiąca od rozpoznania wtórnego nowotworu.

Kolejnym powikłaniem odległym po leczeniu chłoniaka Hodgkina są choroby układu krążenia, co zasadniczo spowodowane jest zastosowaniem w leczeniu antracyklin oraz radioterapii śródpiersia (208). Antracykliny ze względu na swoją skuteczność przeciwnowotworową wchodzi w skład protokołów terapeutycznych I, a także II linii leczenia. Ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego wzrasta wraz z dawką kumulacyjną, a częstość jego wystąpienia wzrasta wraz z czasem, jaki upłynął od zakończenia leczenia (99)(209) (210). Dla doksorubicyny, która jest stosowana w pierwszej linii leczenia chłoniaka Hodgkina dawka kumulacyjna, po przekroczeniu której ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego wzrasta wynosi 550 mg/m^2 , a przy zastosowaniu radioterapii szkodliwa dawka kumulacyjna doksorubicyny jest mniejsza i wynosi 450 mg/m^2 (211)(212). U 7 pacjentów w grupie A, u których stwierdzono zaburzenia układu krążenia, dawki sumaryczne antracyklin wynosiły w zależności od stopnia zaawansowania od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2 . Wszyscy pacjenci z zaburzeniami kardiologicznymi mieli również napromieniane śródpiersie w dawce od 15-30 Gy. Na podstawie badań echokardiograficznych u 3 pacjentów rozpoznano niedomykalność zastawki mitralnej I/II stopnia, a u 2 pacjentów niedomykalność zastawki trójdzielnej. U pozostałych pacjentów stwierdzono ekstrasystolię komorową oraz bradykardię wymagającą dalszej diagnostyki. Wszyscy 3 pacjenci z powikłaniami kardiologicznymi w grupie B, otrzymali taką samą dawkę sumaryczną antracyklin 160 mg/m^2 oraz przeprowadzono u nich radioterapię śródpiersia w dawce 29,8 Gy. W badaniach po zakończeniu leczenia rozpoznano niedomykalność zastawki mitralnej I stopnia, blok AV periodyka Wenckenbacha oraz nadciśnienie tętnicze. Obserwacje w publikacji Materazzo et al. 2017 były podobne, w grupie 53 pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina w latach

1979-1989 w czasie 21 lat po zakończeniu terapii głównym powikłaniem leczenia były nieprawidłowości zastawki mitralnej (28%), aortalnej (9%) lub obu (4%). Nie zaobserwowano nagłego zatrzymania krążenia ani kardiomiopatii. Wszyscy pacjenci poddani analizie otrzymali cykle ABVD oraz radioterapię śródpiersia (98). Bansal et al. 2014 wysunął wniosek, że nie ma bezpiecznych dawek antracyklin dla mięśnia sercowego. Ryzyko kardiotoxyczności jest 11 razy większe u pacjentów, którzy otrzymali sumaryczną dawkę antacyklin $>300 \text{ mg/m}^2$ w porównaniu z tymi, którzy otrzymali mniejsze dawki antracyklin, aczkolwiek u tych pacjentów również stwierdzono subkliniczne zaburzenia układu krążenia (210). Potwierdził to Leger et al. 2015, gdy wśród pacjentów, którzy otrzymali niskie dawki antracyklin $\leq 100 \text{ mg/m}^2$, u 28% stwierdzono zmniejszoną grubość ściany lewej komory, a u 4/91 pacjentów skróconą frakcję wyrzutową lewej komory (213). W tym miejscu powstaje pytanie, czy można zapobiegać niewydolności mięśnia sercowego i chronić układ krążenia przed toksycznym wpływem leków. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne zaproponowało w 2016r. strategię dotyczącą kardioprotekcji przed toksycznymi działaniami leków cytostatycznych oraz radioterapią. Są to głównie zalecenia dla dorosłych. Zaproponowano unikanie leków wydłużających odcinek QT, a także unikanie zaburzeń elektrolitowych, które mogą wystąpić przy hiperhydratacji oraz minimalizowanie napromieniania serca. Ograniczenie stosowania antracyklin, w tym doksorubicyny do dawki sumarycznej $\leq 360 \text{ mg/m}^2$ używanej we wlewie ciągłym 48-96 godzinnym w celu zmniejszenia maksymalnego stężenia leku w surowicy lub korzystanie z mniej toksycznej doksorubicyny liposomalnej. Zaproponowano również stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub beta-adrenolityków. Poczyniono próby stosowania u dzieci deksrazosranu (Cardioxan), który przez wewnątrzkomórkowe chelatowanie żelaza, zapobiega pogorszeniu czynności lewej komory pod wpływem doksorubicyny (214). W publikacji Tebbi et al. opisano potencjalny związek stosowania deksrazosranu u dzieci ze zwiększonym ryzykiem wtórnego nowotworu (215). Lek ten aktualnie jest zarejestrowany do stosowania u osób dorosłych, u których planowane jest podanie doksorubicyny w dawce sumarycznej $>300 \text{ mg/m}^2$ (24). W publikacji Cardinale et al. zalecono stosowanie kardioprotekcji w zależności od poziomu troponin. W grupie dorosłych pacjentów, u których stwierdzono podwyższony poziom troponiny przed zaplanowanym leczeniem antracyklinami obserwowano mniej powikłań kardiologicznych po włączeniu inhibitora konwertazy angiotensyny (103)(216). Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) oraz N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego

typu B (NT-proBNP) jest hormonem wydzielanym przez komórki lewej komory (LV) mięśnia sercowego. Ich stężenie w osoczu koreluje z frakcją wyrzutową LV i ulega podwyższeniu w przypadku niewydolności serca. Powstaje pytanie, czy oznaczanie biomarkerów wydolności krążenia; troponiny i NT-proBNP w przypadku pacjentów pediatrycznych pozwoli wyodrębnić grupę dzieci szczególnie narażonych na kardiotoksyczne działanie antracyklin i przez wdrożenie profilaktyki kardioprotekcyjnej zapobiegnie chorobom krążenia.

Amerykańska Children's Oncology Group (COG) opublikowała w 2006 raport o możliwych endokrynologicznych powikłaniach u pacjentów leczonych onkologicznie w dzieciństwie w zależności od rodzaju choroby nowotworowej, płci, wieku w momencie diagnozy, rodzaju cytostatyków, a także pola i dawki promieniowania. Oceniono, że około 40% pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym ma zaburzenia endokrynologiczne i wymaga specjalistycznej opieki (122). Do podobnych wniosków doprowadziły badania przeprowadzone przez CCSS nad dużą liczbą dorosłych (ponad 10 000), którzy jako dzieci i młodzie dorośli byli leczeni na nowotwory, wyodrębniając wśród wszystkich pacjentów z problemami endokrynologicznymi czynniki ryzyka, które zwiększyły prawdopodobieństwo tego rodzaju powikłań. Wyszczególniono w grupie badanych osobnicze czynniki ryzyka oraz czynniki ryzyka wynikające z rodzaju terapii, dla określonych powikłań endokrynologicznych (61).

Zaburzenia gruczołu tarczowego są najczęstszym powikłaniem po leczeniu onkologicznym. Wynika to z wrażliwości tarczycy na promieniowanie jonizujące, które pacjent otrzymuje zarówno w trakcie radioterapii, jak i licznych badań obrazowych, szczególnie badań KT wykonywanych w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu (196). W przypadku pacjentów onkologicznych głównym problemem jest niedoczynność pierwotna nabyta. Wyróżniono również zespół niskiej fT3 i fT4 określony jako Euthyroid Sick Syndrome (ESS) obserwowany u pacjentów z ciężkimi chorobami przewlekłymi, jak choroba nowotworowa lub ostry uraz. W tym wypadku obserwuje się obniżone wartości fT3, fT4, a następnie TSH, przy w zasadzie prawidłowym funkcjonowaniu gruczołu tarczowego (217). Według Golombek (2008) u pacjentów wymagających intensywnej opieki medycznej zespół ESS może służyć jako wskaźnik rokowniczy. Poprawa stanu ogólnego pacjenta koreluje z poprawą hormonów tarczycowych (218). Taki stan obserwowany jest u części pacjentów onkologicznych, u których wraz z remisją choroby podstawowej obserwuje się normalizację hormonów tarczycy. Nie zostało to ujęte w analizie pacjentów z ośrodka poznańskiego. U pacjentów, u których wykonywano

badania poziomu hormonów tarczycy po zakończeniu leczenia chłoniaka Hodgkina, niedoczynność tarczycy stwierdzono w grupie A u 26,5% pacjentów, a w grupie B 14,6% pacjentów. U 92,8 % pacjentów z niedoczynnością tarczycy przeprowadzono radioterapię. Niezależnie od zastosowanego protokołu terapeutycznego istotnie więcej ($p=0.001$) niedoczynności tarczycy zostało rozpoznanych u płci żeńskiej (36,2%), niż u płci męskiej (10,6%). Szczególnie zależność niedoczynności tarczycy od płci zaobserwowano w grupie A, gdzie aż u 50% wszystkich kobiet stwierdzono hypotyreozę, co w porównaniu z 12,8% mężczyzn było istotnie statystycznie ($p=0.01$), natomiast w obrębie grupy B nie odnotowano istotności statystycznej ($p=0.16$). Wyniki te wskazują, że płeć żeńska oraz przebyta radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka niedoczynności tarczycy u pacjentów po leczeniu onkologicznym. Powstaje pytanie, czy u dziewczynek poddanych radioterapii szyi lub śródpiersia, badania kontrolne tarczycy nie powinny być wykonywane częściej niż raz do roku. Te same czynniki ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy oraz dodatkowo wiek >15 lat w momencie diagnozy zostały określone przez CCSS (61)(128).

Grupa CCSS uznała płeć żeńską, czas powyżej 10 lat jaki upłynął od diagnozy choroby oraz dawkę ≥ 25 Gy skierowaną na okolicę tarczycy za czynniki ryzyka rozwoju wola guzkowego.

Shafford et al. 1999 w badanej grupie 47 pacjentów zwrócił uwagę na czas obserwacji pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina. Nieprawidłowe poziomy hormonów tarczycy pojawiły się od 2 do 94 miesięcy po zakończonej radioterapii, jednakże raka tarczycy rozpoznano 18 lat po zakończeniu terapii, co potwierdza potrzebę długoterminowej opieki pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym (130). Wole guzkowe w analizowanej grupie pacjentów rozpoznano na podstawie badań ultrasonograficznych wykonywanych kontrolnie zgodnie z zaleceniami po zakończonej terapii. Zostały zdiagnozowane u 8 pacjentów w całej badanej grupie. U chorych przeprowadzono radioterapię szyi w dawkach od 15 Gy do 30 Gy. Grupa pacjentów z wolem guzkowym była zbyt mała i bez istotności statystycznych ($p=1.00$), aby móc wyodrębnić szczególne czynniki zwiększonego ryzyka choroby. Pacjenci z rakiem tarczycy zostali opisani w akapicie poświęconym nowotworom wtórnym.

Niepłodność u kobiet i mężczyzn po leczeniu onkologicznym jest dużym wyzwaniem dla lekarzy i psychologów. CCSS do czynników ryzyka przedwczesnego wygasania czynności jajników zaliczyło wiek dziewczynek w momencie diagnozy ≥ 12 lat, a także stosowanie prokarbazyny i cyklofosfamidu w chemioterapii oraz radioterapię

podprzeponową z polem obejmującym jajniki w dawce >10 Gy. Bramswig et al. 1990 na podstawie badań klinicznych DAL HD-85, DAL HD-87 opisał spowodowane przez prokarbazynę zaburzenia hormonalne u chłopców, głównie wzrost FSH, co świadczy o uszkodzeniu komórek Sertollego i może być pierwszym objawem niepłodności. Wzrastające dawki prokarbazyny w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego powodowały wzrost odsetka pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi; 28,9% po 2 cyklach OPPA, 43,8% po 2 cyklach OPPA i 2 cyklach COPP i 62,5% po 2 cyklach OPPA i 4 cyklach COPP. Powyższe spostrzeżenia były powodem zmian w doborze cytostatyków w kolejnych protokołach, gdzie dakarbazyna zastąpiła prokarbazynę (219). W analizowanej grupie, u zbyt małej liczby pacjentów oznaczono hormony płciowe, w związku z tym wyniki nie odzwierciedlają stanu faktycznego. Przedwczesne wygasanie czynności jajników rozpoznano u 7 pacjentek, z czego 1 pacjentka z grupy B zakwalifikowana do grupy niskiego ryzyka nie otrzymywała cyklofosfamidu ani dakarbazyny, w odróżnieniu od reszty pacjentek. Podwyższony poziom FSH stwierdzono u pacjentów, którzy otrzymali prokarbazynę w dawce 4000 mg/m^2 lub cyklofosfamid w dawce 4000 mg/m^2 .

W ostatnich latach dzięki intensywnej wielolekowej chemioterapii skojarzonej z radioterapią, a także dostępowi do nowoczesnych leków wspomagających leczenie przeciwnowotworowe, rośnie liczba dorosłych ozdowieńców, u których w dzieciństwie rozpoznano chłoniaka Hodgkina. W związku z tym rośnie również liczba pacjentów, którzy wymagają specjalistycznej opieki endokrynologicznej, ginekologicznej, neurologicznej i onkologicznej ze względu na późne, niepożądane efekty leczenia przeciwnowotworowego. Wielospecjalistyczna opieka nad pacjentami pediatrycznymi w trakcie leczenia onkologicznego, u których stwierdzono czynniki ryzyka późnych powikłań jest szansą na ich uniknięcie. Nadzieją na poprawę jakości życia u ozdowieńców są kolejne badania kliniczne, których celem jest optymalizacja leczenia przeciwnowotworowego przy utrzymaniu dobrych wyników terapii, a także stosowanie leków celowanych.

6. Wnioski

1. Uzyskano bardzo dobre wyniki leczenia chłoniaka Hodgkina wyrażone w 5-letnim prawdopodobieństwie całkowitego przeżycia (pOS) oraz 5-letnim przeżyciu wolnym od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) zarówno w grupie pacjentów leczonych programem HD-97 jak i programem EuroNet-PHL-C1.
 - a. Najbardziej zoptymalizowane leczenie wyrażone 5-letnim prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia oraz 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń zrealizowano w grupie pośredniego ryzyka TG2.
 - b. Leczenie skojarzone z radioterapią pozwoliło na uzyskanie ponad 90% 5-letnich przeżyć niezależnie od zastosowanego programu terapeutycznego, co dowodzi znaczącej roli naświetlań w terapii chłoniaka Hodgkina. Decyzja o odstąpieniu od radioterapii powinna być podejmowana u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie.
 - c. Zastosowanie badania PET-CT w programie EuroNet-PHL-C1 pozwoliło uniknąć wykonania traumatycznych torakoskopii u pacjentów z przetrwałym guzem śródpiersia.
2. Niepowodzenia leczenia jak progresja i wznowa choroby w obu grupach terapeutycznych występują w podobnych proporcjach, niezależnie od płci i wieku pacjenta.
 - a. Wznowa choroby dominuje wśród niekorzystnych zdarzeń.
 - b. Niewydolność wielonarządowa jako powikłanie II i III linii leczenia była najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów z HL.
3. Leczenie przeciwnowotworowe skojarzone z radioterapią zwiększa ryzyko wystąpienia odległych powikłań u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina.
 - a. Płeć żeńska oraz przebyta radioterapia są istotnymi czynnikami ryzyka niedoczynności tarczycy oraz wtórnych nowotworów po leczeniu chłoniaka Hodgkina.
 - b. Radioterapia śródpiersia oraz każda dawka sumaryczna antracyklin może być przyczyną powstania wad zastawkowych serca.
4. Pomimo bardzo dobrych wyników leczenia dzieci z chłoniakiem Hodgkina, istnieje potrzeba dalszego optymalizowania terapii oraz ścisłego monitorowania pacjentów w celu uniknięcia odległych powikłań.

7. Streszczenie

Wstęp

Chłoniak Hodgkina (HL) stanowi ok 5-7% nowotworów wieku dziecięcego oraz 30% wszystkich chłoniaków. W grupie do 10 r.ż. chłopcy chorują częściej, a u starszych dzieci częstość zachorowania jest jednakowa u obu płci. Wśród czynników predysponujących do HL są nabyte oraz wrodzone niedobory odporności (ataksja-teleangiectazja, zespół Wiskotta-Aldricha). Wyróżnia się postać klasyczną chłoniaka Hodgkina (typ stwardnienia guzkowego, typ mieszanokomórkowy, typ ubogi w limfocyty oraz typ bogaty w limfocyty) oraz postać nieklasyczną (typ przewagi limfocytów). Nowoczesne protokoły terapeutyczne pozwalają uzyskać całkowite przeżycie u pacjentów na poziomie 92%. Tak dobre wyniki leczenia osiągnięto dzięki zastosowaniu terapii skojarzonych, na które składa się wielolekowa chemioterapia oraz radioterapia. W trakcie tworzenia nowych protokołów leczniczych szuka się kompromisu między utrzymaniem wysokich wyników wieloletnich przeżyć, a zmniejszeniem liczby powikłań po leczeniu przeciwnowotworowym. Liczba powikłań odległych powoduje, że jakość życia i stan zdrowia u osób leczonych na chłoniaka Hodgkina w dzieciństwie może być gorsza niż w populacji ogólnej.

Cele pracy

Celem pracy było porównanie wyników leczenia chłoniaka Hodgkina u dzieci w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (HD-97 vs. EuroNet-PHL-C1), z uwzględnieniem odmiennych cytostatyków i dawek radioterapii z analizą niekorzystnych zdarzeń wpływających na wyniki leczenia. Ponad to celem pracy była ocena wybranych odległych objawów ubocznych w grupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych za pomocą obu protokołów terapeutycznych.

Pacjenci

Przeanalizowano grupę 133 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina; w tym 71 (53,4%) chłopców w wieku 3,21 do 18,29 lat oraz 62 (46,6%) dziewczynki w wieku 6,12 do 18,10 lat, leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w latach 1997-2009 za pomocą programu HD-97 (grupa A) oraz w latach 2009-2015 za pomocą protokołu terapeutycznego EuroNet-PHL-C1 (grupa B). Czas obserwacji wszystkich pacjentów wynosił od 3 do 212,9 miesięcy (mediana 53,8 miesiąca, średnia 61,8 miesiąca).

Metody

Analizę wyników leczenia oraz odległych powikłań dzieci leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina przeprowadzono za pomocą programu statystycznego R core team 2020. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy (pRFS), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (pPFS) oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (pOS) wyznaczono z wykorzystaniem metod Kaplana-Meiera, a do porównania krzywych pomiędzy poszczególnymi grupami testu log-rank. W każdym z testów za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Wartości p w zakresie od 0.05 do 0,1 traktowano jako trend ku istotności statystycznej.

Wyniki

W grupie A żyje 83/90 (92,2%) pacjentów, w tym w I remisji - 77/83 (92,8%), a w II i kolejnej remisji żyje 6/83 (7,2%) pacjentów. Progresję choroby odnotowano u 5/90 (5,6%) pacjentów. Wznowę wczesną stwierdzono u 4/90 (4,4%) dzieci, a wznowę późną rozpoznano u 1 pacjenta. W grupie B w I remisji żyje 37/41 (90,3%) pacjentów, a w II i kolejnej remisji 4/41 (9,7%) pacjentów. Progresję choroby w trakcie leczenia stwierdzono u 1/41 (2,3%), natomiast wznowy późne rozpoznano u 3/41 (6,9%) pacjentów. Podsumowując, prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (pOS) dla wszystkich 133 pacjentów wyniosło 92,7%. W poszczególnych grupach terapeutycznych odpowiednio: w grupie A - pOS 92,9%, a w grupie B 89,5% ($p=0.78$). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) różniło się między grupami: 83,9% w grupie A oraz 69% w grupie B, jednakże ta rozpiętość nie wykazała istotności statystycznych ($p=0.45$). Znamiennej rolę w osiągnięciu dobrych wyników leczenia odegrała radioterapia, wyrażona pEFS u pacjentów, u których przeprowadzono napromienianie wartością 85,4%, natomiast u pacjentów bez radioterapii zaledwie 59,5% ($p=0.037$). Z powodu przetrwałego guza w śródpiersiu po zakończonym leczeniu u 36/90 (40%) pacjentów z grupy A, zabieg torakoskopii w celu weryfikacji histopatologicznej wykonano aż u 52,8% tych chorych. W grupie B pomimo przetrwałego guza w śródpiersiu u 29/43 (67,4%) pacjentów, zabieg torakoskopii wykonano u 1 pacjenta.

Wtórne nowotwory po zakończonym leczeniu onkologicznym chłoniaka Hodgkina rozpoznano u 2/124 (1,6%) mężczyzn oraz u 8/124 (6,4%) kobiet, co jest istotne

statystycznie ($p=0.04$). U 7/10 pacjentów z wtórnym nowotworem stosowano radioterapię w leczeniu I linii. Powikłania kardiologiczne stwierdzono u 10/124 (8,1%) pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali antracykliny w sumarycznej dawce 120-240 mg/m² oraz radioterapię śródpiersia w dawce 15-30 Gy. Niedoczynność tarczycy była głównym powikłaniem u dziewcząt po leczeniu chłoniaka Hodgkina zarówno w grupie A, jak i grupie B. Ogółem hipotyreozę rozpoznano u 28 pacjentów, w tym 21 (36,2%) pacjentek oraz u 7 (10,6%) pacjentów ($p=0.001$), z czego 26 (92,8%) była poddana radioterapii ($p=0.061$). Zaburzenia układu rozrodczego w postaci przedwczesnego wygasania czynności jajników rozpoznano u 4 (4,8%) kobiet w grupie A, a u 1 (1,2%) mężczyzny obserwowano podwyższony poziom FSH. W grupie B u 3 (7,3%) kobiet obserwowano przedwczesne wygasanie czynności jajników, u 2 (4,8%) chłopców stwierdzono obniżony poziom testosteronu oraz podwyższony poziom FSH u 1 (2,4%) chłopca.

Wnioski

1. Uzyskano bardzo dobre wyniki leczenia chłoniaka Hodgkina wyrażone w 5-letnim prawdopodobieństwie całkowitego przeżycia (pOS) oraz 5-letnim przeżyciu wolnym od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) zarówno w grupie pacjentów leczonych programem HD-97 jak i programem EuroNet-PHL-C1.

- a. Najbardziej zoptymalizowane leczenie wyrażone 5-letnim prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia oraz 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń zrealizowano w grupie pośredniego ryzyka TG2.
- b. Leczenie skojarzone z radioterapią pozwoliło na uzyskanie ponad 90% 5-letnich przeżyć, niezależnie od zastosowanego programu terapeutycznego, co dowodzi znaczącej roli naświetlań w terapii chłoniaka Hodgkina. Decyzja o odstąpieniu od radioterapii powinna być podjęta u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie.
- c. Zastosowanie badania PET-CT w Programie EuroNet-PHL-C1 pozwoliło uniknąć wykonania traumatycznych torakoskopii u pacjentów z przetrwałym guzem śródpiersia.

2. Niepowodzenia leczenia jak progresja i wznowa choroby w obu grupach terapeutycznych występują w podobnych proporcjach, niezależnie od płci i wieku pacjenta.

- a. Wznowa choroby dominuje wśród niekorzystnych zdarzeń.
- b. Niewydolność wielonarządowa jako powikłanie II i III linii leczenia była najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów z HL.

3. Leczenie przeciwnowotworowe skojarzone z radioterapią zwiększa ryzyko wystąpienia odległych powikłań.
 - a. Płeć żeńska oraz przebyta radioterapia są istotnymi czynnikami ryzyka niedoczynności tarczycy oraz wtórnych nowotworów po leczeniu chłoniaka Hodgkina.
 - b. Radioterapia śródpiersia oraz każda dawka sumaryczna antracyklin może być przyczyną powstania wad zastawkowych serca.
4. Pomimo bardzo dobrych wyników leczenia dzieci z chłoniakiem Hodgkina, istnieje potrzeba dalszego optymalizowania terapii oraz ścisłego monitorowania pacjentów w celu uniknięcia odległych powikłań.

8. Summary

Introduction

Hodgkin Lymphoma (HL) accounts for about 5-7% of childhood neoplasms and 30% of all lymphomas types. Among children up to 10 years of age, it is seen more often among boys, whereas there is no gender difference in frequency among older patients. There are known acquired and inherited predisposing factors (ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich syndrome). According to histology, classical type (nodular sclerosing, mixed cellularity, lymphocyte depleted and lymphocyte rich) and non-classical type (nodular lymphocyte-predominant) can be distinguished.

Due to modern therapeutic protocols, overall survival is estimated at around 92%. So good prognosis is a result of multimodal treatment, which consists of multi-drug chemotherapy and radiotherapy. During planning new therapeutic protocols, it is crucial to strike a balance between maintaining a high rate of long-term survival and decreasing the number of side-effects after oncological treatment. Due to the number of long term complications, quality of life and general health status among HL survivors, who were treated during childhood, can worsen than among the general population.

Aims

The main aim of this study was to compare results of HL treatment among children depending on therapeutic protocol (HD-97 vs EuroNet-PHL-C1), having regard to differences in chemotherapy and doses of radiotherapy, together with an analysis of adverse events and their influence on results of treatment. Moreover, the goal was to analyse long-term side effects in HL patients treated with both protocols.

Patients

An analysis was done on 133 HL patients (71 boys [53,4%] aged 3,21 to 18,29 years and 62 girls [46,6%] aged 6,12 to 18,10 years) who were treated at the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology in 1997-2009 with protocol HD-97 (group A) and in 2009-2015 with protocol EuroNet-PHL-C1 (group B). All patients were followed-up for 3-212,9 months (median 53,8 months, mean value 61,8 months).

Methods

Statistical analysis of treatment results and long-term side effects of patients treated for HL during childhood was done with R Core Team 2020. Probability of event-free survival (pEFS), relapse-free survival (pRFS), progression-free survival (pPFS) and overall

survival (pOS) were assigned with the Kaplan-Meier method and log-rank test to compare the curves between analyzed groups. In each of the tests, a p-value <0.05 was considered statistically significant. P values ranging from 0.05 to 0.1 were treated as a trend towards statistical significance.

Results

In group A, 83/90 (92.2%) patients are alive, including 77/83 (92.8%) in the first remission

(I CR), and 6/83 (7.2%) of the patients in the second (II CR) and subsequent remissions. Progression of the disease was reported in 5/90 (5.6%) patients. Early relapse was found in 4/90 (4.4%) children, and late relapse was diagnosed in 1 patient.

In group B, 37/41 (90.3%) patients are in I CR, and 4/41 (9.7%) patients are in the II CR and subsequent remission. The disease progressed during treatment in 1/41 (2.3%), while late relapses were diagnosed in 3/41 (6.9%) patients.

Overall, the probability of overall survival (pOS) for all 133 patients was 92.7%. In individual therapeutic groups, respectively: in group A - pOS 92.9%, and in group B 89.5% ($p = 0.78$). The probability of adverse event-free survival (pEFS) differed between the groups: 83.9% in group A and 69% in group B, however, this range did not show statistical significance ($p = 0.45$).

It has been found that radiotherapy played a significant role in achieving good results - it has been seen in pEFS values. In patients who were irradiated pEFS was 85.4%, while in patients without radiotherapy - only 59.5% ($p = 0.037$). In case of a persistent tumor in the mediastinum after treatment, in 36/90 (40%) patients from group A, thoracoscopy for histopathological verification was performed in 52.8% of them. In group B, despite a persistent tumor in the mediastinum in 29/43 (67.4%) patients, thoracoscopy was performed only in 1 patient.

Secondary neoplasms after completed oncological treatment of HL were diagnosed in 2/124 (1.6%) men and 8/124 (6.4%) women, which is statistically significant ($p = 0.04$). The first-line radiotherapy was used in 7/10 patients in whom secondary cancer occurred. Cardiac complications were found in 10/124 (8.1%) patients. All patients received anthracyclines in a total dose of 120-240 mg/m² and mediastinal radiotherapy in a dose of 15-30 Gy. Hypothyroidism was the major complication in girls after HL treatment in both group A and group B. In total, hypothyroidism was diagnosed in 28 patients, including 21 (36.2%) females in 7 (10.6%) males ($p = 0.001$), of which 26 (92.8%) underwent radiotherapy ($p = 0.061$). In group A, reproductive system disorders such as

premature ovarian failure was diagnosed in 4 (4.8%) women, and elevated FSH levels were observed in 1 (1.2%) men. In group B, 3 (7.3%) women had premature ovarian failure, whereas 2 (4.8%) males had decreased testosterone levels, and 1 (2.4%) increased FSH levels.

Conclusion

1. Very good treatment results were obtained expressed in 5-years overall survival (pOS) and 5 -year adverse event-free survival (pEFS) in patients with Hodgkin's lymphoma treated with the HD-97 program as well as the EuroNet-PHL-C1 program.
 - a. The most optimized treatment expressed as 5-years overall survival and 5 -year adverse event-free survival were achieved in the intermediate-risk group of TG2.
 - b. Treatment combined with radiotherapy resulted over 90% of 5-years overall survival, regardless of the therapeutic program used, proving the significant irradiation role in treating HL. The decision to withdraw from radiotherapy should be made in patients who respond well to treatment.
 - c. The use of PET-CT in the EuroNet-PHL-C1 Program allowed to avoid traumatic thoracoscopy in patients with a persistent mediastinal tumor.
2. Treatment failures such as progression and relapse occur in similar proportions in both therapeutic groups, regardless of the patient's sex and age.
 - a. Relapse dominates the adverse events.
 - b. The most common cause of death among patients with HL was the multiple organ failure as a complication of 2nd and 3rd treatment's line.
3. Chemotherapy combined with radiotherapy are increasing the risk of long-term side effects.
 - a. Female gender and prior radiotherapy are a significant risk factor for hypothyroidism and secondary malignancies following HL treatment.
 - b. Radiotherapy of the mediastinum and any total dose of anthracyclines may cause valvular heart disease.
4. Despite the very good results of HL treatment in children, there is a need to optimize therapy and close follow-up patients to avoid long-term complications in the future.

Piśmiennictwo

1. Potrykowska i Zakład Wydawnictw Statystycznych - 2014 - Zachorowalność i umieralność na nowotwory, a sytuacja demograficzna Polski. pdf.
2. Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. 1. wyd. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011. 5–11 s.
3. Szymborski J, Didkowska J. Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w Polsce do 2014 r. Główny Urząd Statystyczny. Rządowa Rada Ludnościowa; 2015.
4. podstawowe_informacje_o_rozwoju_demograficznym_polski_do_2014.pdf.
5. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970–2007. *Eur J Cancer*. styczeń 2010;46(2):384–94.
6. National Cancer Policy Board (U.S.) et al. - 2003 - Childhood cancer survivorship improving care and .pdf.
7. Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. Polskie Towarzystwo Onkologiczne; 2014.
8. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 14 luty 2005;103(7):1457–67.
9. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans*; 1832. 68–114 s.
10. Zwitter M, Cohen JR, Barrett A, Robinton ED. Dorothy Reed and Hodgkin's disease: a reflection after a century. *Int J Radiat Oncol*. czerwiec 2002;53(2):366–75.
11. Lakhatia R, Burney I. A Historical Tale of Two Lymphomas. Part I: Hodgkin Lymphoma. *Sultan Qaboos Univeristy Med*. 2015;(15):202–6.
12. Reed D. (1902) On the Pathological Changes in Hodgkin's Disease, with special Reference to Its Relation to Tuberculosis.
13. Barela M. Hodgkin's Disease-Historical timeline. Lymphoma Information Network. www.lymphomainfonet/hodgkins/timeline.html.
14. Easson E, Russel M. The Cure of Hodgkin's Disease. *Br Med J*. 1963;(1):1704–11.
15. De Vita V, Serpicka A. Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease. *Ann Inter Med*. 1970;(73):881–95.
16. Parkes S, Coad N. Hodgkin's Disease in Children in the West Midlands 1957-1986: a Large Population-based Stude.
17. Armata J. Skojarzona Chemioterapia w Rozsianej Ziarnicy Złośliwej. *Pol Tyg Lek*. 1972;(7):927–9.
18. Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Dopowska T. Ponad 30-letnie Doświadczenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków w Leczeniu Choroby Hodgkina u Dzieci i Młodzieży: Poprawa Wyleczalności i Zmniejszenie Poważnych Powikłań. *Przegl Lek*. 2004;(61 Supl 2):33–9.
19. Balwierz W, Armata J, Depkowska T. Wyniki Leczenia Dzieci z Chorobą Hodgkina wg Zmodyfikowanego Programu Wprowadzonego w 1994r. *Pediatr Pol*. 1997;(72, Supl 1):131–4.
20. Balwierz W, Armata J, Depkowska T. Wyniki Chemioetrapii Skojarzonej z Miejscowym Napromienieniem Dzieci z Chorobą Hodgkina. Raport Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Pediatr Pol*. 1994;(59):721–8.
21. Kaplan H. Hodgkin's Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.

22. Korcholtz D, Wallace W. First International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. www.lymphome.de/Gruppen/GPOH-HD/Protokolle/EuroNet-PHL-C1/Synopsis.pdf.
23. Chybicka A, Sawicz-Birkowska K. Onkologia i Hematologia Dziecięca. T. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
24. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's Lymphoma: Evolving Concepts with Implications for Practice. *Hematology*. 1 styczeń 2004;2004(1):184–202.
25. Benharroch D, Shemer-Avni Y, Myint Y-Y, Levy A, Mejirovsky E, Suprun I, i in. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. sierpień 2004;91(3):572–9.
26. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J-P, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, i in. Regression of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes after Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 11 lipiec 2002;347(2):89–94.
27. Klekawka T, Balwierz W. Charakterystyka kliniczna dzieci z chłoniakiem Hodgkina i latentnym zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. *Acta Haematol Pol*. 2011;((42), 3):513–8.
28. Chaber R. Ziarnica Złośliwa-od objawu do rozpoznania. W: *Od objawu do nowotworu: wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009. s. 211–9.
29. Lymphoma Subtype Record/WHO 2008. www.seer.cancer.gov/iccc/iccc-who2008.html.
30. Faramarz N. Classical Hodgkin Lymphoma. W: *Atlas of Hematopathology*. Elsevier; 2013. s. 601–11.
31. Pittaluga S. Lymphomas. W: *Clinical Immunology*. Fourth Edition. Elsevier; 2013. s. 962–74.
32. Chang K. Lymph Nodes. W: *Modern Surgical Pathology*. Second Edition. Elsevier; 2009. s. 1431–511.
33. Hashmi AA, Hussain ZF, Hashmi KA, Zafar MI, Edhi MM, Faridi N, i in. Latent membrane protein 1 (LMP1) expression in Hodgkin lymphoma and its correlation with clinical and histologic parameters. *World J Surg Oncol*. grudzień 2017;15(1):89.
34. Hernández-Walias FJ, Vázquez E, Pacheco Y, Rodríguez-Fernández JM, Pérez-Eliás MJ, Dronda F, i in. Risk, Diagnostic and Predictor Factors for Classical Hodgkin Lymphoma in HIV-1-Infected Individuals: Role of Plasma Exosome-Derived miR-20a and miR-21. *J Clin Med*. 11 marzec 2020;9(3):760.
35. Carbone A. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood*. 1999;7(7):2319–26.
36. Murray P, Swinnen L. Frequent expression of the tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 in latent membrane protein 1-positive posttransplant lymphoproliferative disease and HIV-associated lymphomas. *Hum Pathol*. 2001;9(9):963–9.
37. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. :3.
38. Sharma S. Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma grade 2: A diagnostic challenge to the cytopathologists. *Cancer*. 2016;(2).
39. Buba H. Rozwój diagnostyki i metod leczenia dzieci z chłoniakiem Hodgkina. :6.
40. Kaste SC, Howard SC, McCarville EB, Krasin MJ, Kogos PG, Hudson MM. 18F-FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's. *Pediatr Radiol*. luty 2005;35(2):141–54.

41. Chung J-K, Lee YJ, Kim C, Choi SR, Kim M, Lee K, i in. @ Mechanisms Related to [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Uptake of Human Colon Cancers Transplanted in Nude Mice. :9.
42. Barrington S, Mikhaeel NG, Kostoglu L. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 27(32):3048–58.
43. Lister T. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7. (7(11)):1630–6.
44. Balwierz W. Program Postępowania Terapeutycznego w Chorobie Hodgkina u Dzieci. Rozprawa habilitacyjna. Kraków: Collegium Medicum UJ; 1997.
45. Bujko K. Podstawy Radioterapii. *Gastroenterologia Klin.* 2010;2(4):121–6.
46. Nachman J, Spoto R, Herzog P. Randomized Comparison of Low-Dose Involved-Field Radiotherapy and No Radiotherapy for Children with Hodgkin's Disease who Achieve a Complete Response for Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;(20):3765–71.
47. Frew JA, Lewis J, Lucraft HH. The Management of Children with Lymphomas. *Clin Oncol.* styczeń 2013;25(1):11–8.
48. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* luty 2013;85(2):216–37.
49. Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, Morland B, McCarthy K, Hewitt M. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone – The results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur J Cancer.* styczeń 2012;48(1):108–13.
50. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM, Billett AL, Larsen EC, Friedmann A, i in. Association Between Radiotherapy vs No Radiotherapy Based on Early Response to VAMP Chemotherapy and Survival Among Children With Favorable-Risk Hodgkin Lymphoma. *JAMA [Internet].* 27 czerwiec 2012 [cytowane 1 kwiecień 2020];307(24). Dostępne na: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5847>
51. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, i in. Final Results of a Prospective Clinical Trial With VAMP and Low-Dose Involved-Field Radiation for Children With Low-Risk Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 20 styczeń 2007;25(3):332–7.
52. Oeffinger KC, Kawashima T, Friedman DL, Kadan-Lottick NS, Robison LL. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med.* 2006;11.
53. Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Panasiuk A. Stan zdrowia polskich dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. *Onkol Pol.* 2012;(3):96–102.
54. The childhood cancer survivor study. <https://www.ccss.stjude.org>.
55. Childhood Cancer Survivor Study: An Overview. <https://www.cancer.gov>.
56. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol.* lipiec 2010;14(4):298–303.
57. Michel G, Bordigoni P, Simeoni M-C, Curtillet C, Hoxha S, Robitail S, i in. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* listopad 2007;40(9):897–904.
58. Armenian S, Meadows A, Bhatia S. Occurrence of Multiple Subsequent Neoplasms in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2011;(22):3056–64.

59. Janiec W, Krupińska J. Farmakodynamika, podręcznik dla studentów farmacji. V. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
60. Maciejewski B. Od Roentgena (120lat) do stereotaktycznej radiochirurgii. *Nowotw J Oncol.* 2015;((65),5):373–82.
61. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, Sklar CA, Green DM, Donaldson SS, i in. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009/03/16 wyd. 10 maj 2009;27(14):2405–14.
62. Armstrong GT, Liu W, Leisenring W, Yasui Y, Hammond S, Bhatia S, i in. Occurrence of Multiple Subsequent Neoplasms in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 1 sierpień 2011;29(22):3056–64.
63. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, i in. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 10 maj 2009;27(14):2356–62.
64. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, i in. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood.* 15 wrzesień 2002;100(6):1989–96.
65. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, i in. Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18 kwiecień 2001;93(8):618–29.
66. Brassesco MS, Xavier DJ, Camparoto ML, Montaldi AP, de Godoy PRDV, Scrideli CA, i in. Cytogenetic Instability in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:1–8.
67. Standardized Incidence Ratios (Adapted and excerpted from Massachusetts DPH).
68. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, i in. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 24 grudzień 2015;373(26):2499–511.
69. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, i in. Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 października 2008;100(19):1368–79.
70. Friedman DL, Whitton J. Subsequent neoplasm in 5-years survivors in childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1083–95.
71. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;(21):4386–94.
72. Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, Winter DL, Marsden HB, Stevens MCG. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer.* listopad 2004;91(11):1905–10.
73. Travis LB, Hill DA, Dore GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, i in. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. *JAMA.* 23 lipiec 2003;290(4):465.
74. Travis LB, Hill DA. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin's disease. *JAMA.* 2003;(290):465–75.
75. Inskip PD, Robison LL. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;(27):3901–7.

76. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, i in. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. 2005;365:10.
77. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, i in. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 15 maj 2003;97(10):2397–403.
78. Ronckers CM, Sigurdson AJ. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res*. 2006;(166):618–28.
79. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;(174):741–52.
80. Henderson T, Whitton J. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;(99):300–8.
81. Henderson T, Rajaraman P, Stovall M. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: aa report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;(84):224–30.
82. Hawkins MM, Wilson L. Radiotherapy, alkylating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;(88):270–8.
83. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, i in. Cancer Survivorship—Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 4 styczeń 2006;98(1):15–25.
84. Kony S, Vathaire F. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet*. 1997;(350):91–5.
85. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. *Pediatr Clin North Am*. luty 2015;62(1):275–300.
86. van Leeuwen FE, Klokman W. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1995;(87):1530–7.
87. Neglia JP, Robison LL. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer; a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;(98):1528–37.
88. Little M, de Vathaire F, Shamsaldin A. Risk of brain tumor following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer*. 2002;(99):4257–64.
89. Goshen Y, Stark B. High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;(49):294–7.
90. Ron E, Modan B. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*. 1988;(319):1033–9.
91. Bowers DC, Nathan PC, Winter DL. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer; a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;(14):321–8.
92. Taylor AJ, Little M. Population-based risks of the CNS tumors in survivors of childhood cancer; the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;(28):5287–93.
93. Boukheris H, Stovall M. Risk of salivary gland cancer after childhood cancer. a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;(85):776–83.
94. Schneider A, Lubin JH. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationship. *Radiat Res*. 1998;(149):625–30.

95. Eng C, Li F. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993;(85):1121–8.
96. Braam K, Overbeek, Kaspers G. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivor: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;(60):461–6.
97. Zamorano J, Lancelotti P. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy. *Kardiologia Polska.* 2016;(2):1218–25.
98. Materazzo C, Massimino M. Clinical and subclinical cardiac late effects in pediatric Hodgkin's lymphoma survivors. *Tumori.* 2017;(103):556–71.
99. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, i in. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* wrzesień 2016;17(9):1325–34.
100. Franco V, Henkel J. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pr.* 2011;
101. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* kwiecień 2002;13(4):503–12.
102. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. W: *The Cochrane Collaboration, redaktor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cytowane 1 kwiecień 2020]. s. CD005008.pub3. Dostępne na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005008.pub3>
103. Ylanen K, Poutanen T, Savukoski T. Cardiac biomarkers indicate a need for sensitive cardiac imaging among long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. *Acta Paediatr Oslo.* 2015;3(104):313–9.
104. Magnano LC, Martínez Cibrian N, Andrade González X, Bosch X. Cardiac Complications of Chemotherapy: Role of Prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* czerwiec 2014;16(6):312.
105. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, i in. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* październik 2010;11(10):950–61.
106. Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H. Cardiac Outcomes in Survivors of Pediatric and Adult Cancers. *Can J Cardiol.* lipiec 2016;32(7):871–80.
107. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Radiation Therapy. :7.
108. Kremer L. Anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer. Frequency, risk factors, and early detection [Internet]. 2001 s. 121. Dostępne na: <https://hdl.handle.net/11245/1.181295>
109. Kremer L, van Dalen E. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2001;1(19):191–6.
110. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, i in. Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease Treated With Chest Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1 sierpień 2004;22(15):3139–48.
111. Abid S, Malhotra V, Perry M. Radiation-induced and chemotherapy -induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol.* 2001;(13):242–8.

112. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A, i in. Long-Term Pulmonary Function in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 10 maj 2015;33(14):1592–600.
113. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Langeveld NE, Bakker PJM, Voûte PA, Caron HN, i in. Long-term cause-specific mortality among five-year survivors of childhood cancer: Mortality in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. czerwiec 2004;42(7):563–73.
114. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, i in. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 grudzień 2002;95(11):2431–41.
115. Jules-Elysee K, White D. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 1990;(11 (1)):1–20.
116. Versluys AB, Bresters D. Pulmonary Complications of Childhood Cancer Treatment. *Paediatr Respir Rev*. styczeń 2016;17:63–70.
117. Bossi G, Cerveri I, Volpini E, Corsico A, Baio A, Corbella F, i in. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1997;8:S19–24.
118. De A, Guryev I, LaRiviere A, Kato R, Wee CP, Mascarenhas L, i in. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin: Lung Function Following Bleomycin. *Pediatr Blood Cancer*. wrzesień 2014;61(9):1679–84.
119. Huang T-T, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK. Pulmonary Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *Chest*. październik 2011;140(4):881–901.
120. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, i in. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J Clin Oncol*. 10 maj 2009;27(14):2339–55.
121. Zorzi A, Yang C, Dell S. Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. listopad 2015;(37(8)):447–52.
122. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(2):65–74.
123. Sklar C, Boulad F, Small T. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001;(6):17–22.
124. Gleeson H, Shalet S. Endocrine complications of neoplastic disease in children and adolescents. *Curr Opin Oncol*. 2001;(13):346–51.
125. Marina M. Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatr Clin North Am*. 1997;(44):1021–42.
126. Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Opin Pediatr Adolesc Health Care*. 2003;(33):217–42.
127. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C: National Academies Press; 2006.
128. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, i in. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. 2000;85(9):6.
129. Massimino M, Gandola L, Pignoli E, Seregini E, Marchianò A, Pecori E, i in. TSH suppression as a possible means of protection against hypothyroidism after irradiation for childhood Hodgkins lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 15 lipiec 2011;57(1):166–8.
130. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JAW, Plowman PN, Reznick RH. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. maj 1999;80(5–6):808–14.

131. Lee HJ, Hahn SM, Jin SL, Shin YJ, Kim SH, Lee YS, i in. Subclinical Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors. *Yonsei Med J.* 2016;57(4):915.
132. Chemaitilly W, Hudson M. Update on endocrine and metabolic therapy-related late effects observed in survivors of childhood neoplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;(21):71–6.
133. Gurney J, Packer R. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors - Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2003;(97):663–73.
134. Rutter MM, Rose SR. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 20017;(19):480–7.
135. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, i in. Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 10 styczeń 2010;28(2):332–9.
136. Constatnine L, Woolf P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;(328):87–94.
137. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Child.* 1988;(142):847–52.
138. Charles A Sklar. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* 1995;(31):1113–21.
139. Kenney LB, Cohen LE, Metzger ML. Male Reproductive Health After Childhood Adolescent, and Young Adult Cancer. A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;(27):3408–16.
140. Muller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;(16):91–103.
141. Delessard M, Saulnier J. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci.* (21):1454.
142. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ. Anti-Mullerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;(6):2059–67.
143. Gini G, Annibali O, Lupasco D. Gonadal Function Recovery and Fertility in Woman Treated with Chemo-and/or Radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin Lymphoma. *Chemotherapy.* 2019;(64):36–41.
144. Singh KL, Davies M. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update.* 2005;(1):69–89.
145. Hamre H, Kiserud CE. Gonadal Function and Parenthood 20 Years After Treatment of Childhood Lymphoma: A Cross-Sectional Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;(59):271–7.
146. Hanneke M. Hypogonadism in Children with a Previous History of Cancer: Endocrine Management and Follow-Up. *Horm Res Paediatr.* 2019;(91):93–103.
147. Hasky N. Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: unravel the enigma? *Hum Reprod.* 2015;(0):1–13.
148. Green DM, Sklar CA, Boice JD. Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment. Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;(14):2374–81.
149. Iwańczak B, Krzesiek E. Osteoporoza i osteopenia u dzieci i młodzieży - przyczyny, diagnostyka i leczenie. *Adv ClinExpMed.* 2004;(13):177–84.
150. Osteoporoza. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999.

151. Steelman J. Osteoporoza u dzieci. *Pediatr Po Dyplomie*. 2020;(6):32–42.
152. Jones PD, Spunt SL. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;(6):724–31.
153. Feing SA, Gamis AS. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2009;(123):906–15.
154. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol*. 2004;(34):373–8.
155. Kaste SC. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001;(15):728–34.
156. Wasilewski K, Kaste SC. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;(121):705–13.
157. Packer R, Gurney J, Punyko J. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;(21):3255–61.
158. Anderson D, Rennie K. Medical and neurocognitive late effects among survivors of childhood central nervous system tumors. *Cancer*. 2001;(92):2709–19.
159. Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia . T. 1. *Współczesna Onkologia*; 2012.
160. Goldsby R, Liu Q, Nathan PC. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol J Am Soc Clin Oncol*. 2010;(28):324–31.
161. Shuper A, Stark B, Cohen I. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol*. 2009;(27):2356–62.
162. Dickerman JD. Odległe skutki leczenia nowotworu złośliwego w dzieciństwie. :17.
163. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, i in. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 10 maj 2009;27(14):2328–38.
164. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Falck Winther J, Sankila R, Langmark F, i in. Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: Changing pattern over four decades-Experience from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1 październik 2012;131(7):1659–66.
165. Walentyna Balwierz, Armata J. Program leczenia wstępnego choroby Hodgkina u dzieci HD-97.
166. R Core Team}. A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. <https://www.R-project.org/>; 2020. Dostępne na: <https://www.R-project.org/>
167. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Boston, MA: Duxbury Press, Harvard Univ; 1986.
168. Smith M. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;(120(16)):2497–2056.
169. Kilsdonk E. Long-term follow-up of childhood cancer survivors: clinical decision support and research participation. 2016.
170. Englund A, Hopstadius C, Enblad G, Gustafsson G, Ljungman G. Hodgkin lymphoma – a survey of children and adolescents treated in Sweden 1985–2009. *Acta Oncol*. 2 styczeń 2015;54(1):41–8.

171. Jacobs C. Henry Kaplan and the Story of Hodgkin's Disease. Redwood City, California, USA: Stanford University Press;
172. De Vita V, Simon R, Young R. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Inter Med.* (92):587–95.
173. Bonadonna G, Zucali R. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;(36):252–9.
174. Smith R, Chen Q, Hudson M. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol.* (21):2026–2–33.
175. Bader S, Weinstein H. Pediatric stage IV Hodgkin disease. Long-term survival. *Cancer.* 1993;(72):249–55.
176. Bonadonna G, Valagussa P. Prognosis of bulky Hodgkin's disease treated with chemotherapy alone or combined with radiotherapy. *Cancer Surv.* 1985;(4):439–58.
177. Specht. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol.* 1996;(6):146–61.
178. Hodgson D, Hudson M. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* (17):230–42.
179. Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K. Response adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: An interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;(51):1209–18.
180. Nachman J, Spoto R. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* (20):3765–71.
181. Z 2_EuroNet-PHL-InterimPhase 2013 Treatment Guidelines 2013-1-..pdf.
182. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study Group since 1979. *Ann Oncol.* 4. 7(4):67–72.
183. Annals of Oncology G. Pediatric Hodgkin's disease: Treatment in the late 1990s. 1998;9(5):115–9.
184. Kelly K. Hodgkin lymphoma in children and adolescent: improving the therapeutic index. *Blood.* 2015;126(22):2452–8.
185. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, Claviez A, Albrecht M, Bökkenink J, et al. Treatment of Children and Adolescents With Hodgkin Lymphoma Without Radiotherapy for Patients in Complete Remission After Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol.* 20 kwiecień 2013;31(12):1562–8.
186. Hunger S, Link M. ABVD/MOPP and low dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease. The Stanford experience. *J Clin Oncol.* 1994;(12):2160–6.
187. Appel B, Chen L. Impact of low-dose involved-field radiation therapy on pediatric patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;(7):1284–9.
188. Schellong G, Potter R. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German -Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;(17):3736–44.
189. Pellegrino B, Oberlin O. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: Therapeutic abstention after initial lymph node resection - A study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* (21):2948–52.
190. Kleiner P, Donner L. Imidazole carboxamide (DTIC) in the treatment of advanced lymphomas. Efficacy of DTIC in cases which fail to respond to conventional chemotherapeutic combinations. *Acta Haematol.* 1977;57(5).

191. Jethava J. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous transplantation: Time to rethink treatment? *Hematol Oncology Stem Cell Ther.* 2(10):47–56.
192. Herst J, Crump M, Baldassarre FG, MacEachern J, Sussman J, Hodgson D, i in. Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline. *Clin Oncol.* styczeń 2017;29(1):e5–12.
193. Wong K, Brady S. Propranolol decreases 18F-fluorodeoxyglucose uptake in brown adipose tissue on pediatric oncology PET/CT. *J Nucl Med.* 2018;59(1):310.
194. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, i in. Breast Cancer and Other Second Neoplasms after Childhood Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 21 marzec 1996;334(12):745–51.
195. Swerdlow A, Barber J. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol.* 2000;18(3).
196. Kutanzi K, Lumen A, Koturbash I, Miousse I. Pediatric Exposures to Ionizing Radiation: Carcinogenic Considerations. *Int J Environ Res Public Health.* 28 październik 2016;13(11):1057.
197. Brenner D, Elliston C. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289–96.
198. Pearce M, Salotti J. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;(380):499–505.
199. Horwich A, Swerdlow AJ. Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* styczeń 2004;90(2):294–8.
200. Sud A, Thomsen H. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *J Clin Oncol.* 2017;35(14).
201. Dörffel W, Riepenhausen M, Lüders H, Brämswig J, Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet].* 1 maj 2015 [cytowane 9 luty 2021]; Dostępne na: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0320>
202. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, i in. Hyperthyroidism After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Radiat Oncol.* czerwiec 2019;104(2):415–24.
203. Kushner BH, Roberts SS, Friedman DN, Kuk D, Ostrovnaya I, Modak S, i in. Osteochondroma in Long-Term Survivors of High-Risk Neuroblastoma. 2016;13.
204. Kamiński M. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego po polipektomii — adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterol Klin.* 3(2):55–62.
205. Czarnecka AM. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). 2018;14(6):13.
206. Ducatman B. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57(10):2006–21.
207. Zadeh G, Buckle C. Radiation induced peripheral nerve tumors: case series and review of the literature. *J Neurooncol.* (83):205–12.
208. Tukenova M, Guibout C. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2010;(28):1308–15.
209. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young.* sierpień 2015;25(S2):107–16.
210. Bansal N, Franco V. Anthracycline cardiotoxicity in survivors of childhood cancer: clinical course, protection, and treatment. *Progr Pediatr Cardiol.* 2014;(36):11–8.

211. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 15 czerwiec 2005;44(7):600–6.
212. Deptała A. Kardiotoksyczność antracyklin i kardioprotekcja. Fakty i mity. *Współczesna Onkol*. 2004;(8):107–11.
213. Leger K, Slone T. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;(62).
214. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol*. 2015;3(36):1112–9.
215. Tebbi C, London W. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;(5):493–500.
216. Cardinale D, Sandri M. Role of biomarkers in chemotherapy- -induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;(53).
217. Beń-Skowronek I, Piekarski R, Szewczyk L. Zespół niskiej fT3 i fT4 – prezentacja pacjentów z chorobami pozataarczycowymi. *Endokrynol Pediatryczna*. 2011;36(3):67–70.
218. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Sem Perinatol*. 2008;(32):413–8.
219. Bramswig J, Heimes. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function: Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer*. (65):1298–302.