

LÉČBA HODGKINOVY CHOROBY V ROCE 2002

TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE IN 2002

ZPRÁVA Z II. SYMPOZIA O BIOLOGII, PATOLOGII A TERAPII HODGKINOVY CHOROBY, 24. 1. 2002, PRAHA, ZE SETKÁNÍ NĚMECKÉ STUDIJNÍ SKUPINY HODGKINOVY CHOROBY, 21. 3. – 23. 3. 2002, KOLÍN NAD RÝNEM, NĚMECKO, A Z. 8. MEZINÁRODNÍ KONFERENCE O MALIGNÍCH LYMFOMECH, 12. – 15. 6. 2002, LUGANO, ŠVÝCARSKO.

MARKOVÁ J.¹, FELTL D.², KOZÁK T.¹

ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE¹, RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA²
FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

24. 1. 2002 pořádaly Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta UK ve spolupráci s Německou studijní skupinou Hodgkinovy choroby, vedenou Universitou v Kolíně nad Rýnem, II. sympozium biologie, patologie a terapie Hodgkinovy choroby, které se konalo v budově 3. LF UK, v Praze 10.

První část sympozia byla vyhrazena přednáškám zahraničních hostů. Prof. H. K. Müller-Hermelink (přednosta Ústavu patologie University ve Wuerzburgu) přednesl sdělení věnované patologii Hodgkinova lymfomu (HL). V příspěvku se podrobněji zaměřil na přechodné „sedé zóny“ mezi Hodgkinovým lymfomem a ne Hodgkinovými lymfomy.

Profesor Dr. Volker Diehl, vedoucí Německé studijní skupiny a přednosta I. interní kliniky University v Kolíně nad Rýnem, shrnul konečné výsledky hodnocení 3. generace protokolů primární léčby: studií HD7, 8, 9 (1993 – 1998) a první výsledky současně probíhající 4. generace: studie HD10, HD11, HD12 (1998 – 2002). Pojednal o strategii léčby recidiv (ukončené studii HDR1 a nyní aktivní HDR2) a nastínil koncepty připravované 5. generace prospektivních studií primární léčby HL.

Dr. Hasenclever z University v Lipsku se ve své přednášce věnoval významu rizikových faktorů pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu při indikaci intenzifikované terapie v dávce kvantifikované na rozsah nádoru v první linii léčby. Tyto poznatky by měly omezit riziko přeléčení („overtreatment“) při léčbě protokoly, jako je např. eskalovaný BEACOPP.

Jak vypovídá název – Léčba Hodgkinovy choroby v České republice – byla druhá část sympozia zasvěcená přednáškám a referátům zástupců českých center zabývajících se léčbou HL. Dr. Raida z Olomouce ve statisticky výborně zpracované přednášce hodnotil prognostický význam zvýšené hladiny beta-2- mikroglobulinu u pacientů s HL. Doc. Cieslar z I. interní kliniky VFN (Praha) prezentoval strategii léčby počátečních a intermediárních stadií, léčených na tomto pracovišti (podle EORTC i DHSG protokolů). Dr. Marková z FN KV (Praha) referovala o výsledcích léčby 57 pacientů s pokročilými stadii HL, léčených chemoterapií eskalovaný BEACOPP, u kterých nedošlo k progresi ani relapsu onemocnění (jeden pacient zemřel na sekundární malignitu, ostatní žijí v kompletní remisi). II. interní hemato-onkologická klinika FN Brno prezentovala strategii léčby a výsledky terapie u pacientů s relapsem HL (přednáška věnovaná autologním a alogenním transplantacím HL). Dr. Feltl (FN KV Praha) referoval o postavení radioterapie v léčbě HL. Prim. Kozák (FN KV Praha) se

věnoval problematice vzácných syndromů spojených s manifestací HL.

Je možné konstatovat, že v ČR je péče o pacienty s HL soustředěna převážně do velkých center, disponujících komplexní hemato-onkologickou péčí s rozvinutou mezioborovou spoluprací mezi patologií, radiodiagnostikou, hemato-onkologií, radiačními onkologií a s návazností na velké zahraniční multivalentní kooperativní skupiny.

Sympozia, uspořádaného v rámci oslav 100. výročí založení Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, se účastnilo více než 130 odborníků zabývajících se problematikou HL. Význam tohoto vědeckého setkání podtrhla účast německých kolegů, především charismatické osobnosti prof. Volkera Diehla. Četné diskuse byly vedeny nejen na fóru sympozia, ale i v malých pracovních skupinách. Potěšující byl zvláště velký zájem z řad patologů. Sympozium významně přispělo k prohloubení spolupráce v oblasti léčby HL, a to nejen mezinárodně, ale i v rámci naší republiky. Rada účastníků sympozia bezpochyby našla nové odborné náměty i kontakty.

SETKÁNÍ NĚMECKÉ STUDIJNÍ SKUPINY HODGKINOVY CHOROBY

21. 3. – 23. 3. 2002, Kolín nad Rýnem, Německo.

Pracovní setkání Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby (Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe – DHSG) v Kolíně nad Rýnem se tento rok věnovalo především přípravě nové, 5. generace prospektivních randomizovaných studií. (Pozn.: Přehled studií DHSG 3., 4. a 5. generace viz tab. 1 a 2.) Delegované internisty (onkology) a radioterapeuty z více než 400 center z Německa, Rakouska, Švýcarska a České republiky (FN Královské Vinohrady a II. hemato-onkologické kliniky Brno – Bohunice) přivítal profesor Volker Diehl.

První část jednání byla věnována hodnocení jednotlivých studií 4. generace protokolů primární léčby HL. Od zahájení (10/98 – 01/99) do konce února 2002 bylo do studie pro počáteční stadia (HD10) randomizováno 964 pacientů, do studie pro intermediární stadia (HD11) 1126 pacientů, do studie pro pokročilá stadia (HD12) 1227 pacientů, do studie LPHD bylo zařazeno 76 pacientů, do studie recidiv HDR2 36 pacientů (celkem 3429, z toho v roce 2001 1.097 pacientů).

Velký zájem vzbudilo **hodnocení studie HD12 pro pokročilá stadia (z ledna 2002)**: v období od 01/99 do 11/00 do ní bylo zařazeno 713 pacientů, z nichž bylo vyhodnoceno 550 (81,5%). Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 93,3% pacientů, parciální remise (PR) v 0,5%, progresse (PRO) ve 2% (11 pacien-

Tab. 1. Studijní protokoly primární léčby (3., 4., 5. generace klinických studií primární léčby Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby).

	Počáteční stadia	Intermediární stadia	Pokročilá stadia
3. generace (1993 – 1998)	HD7 studie	HD8 studie	HD9 studie
4. generace (1998 – 2002)	HD10 studie	HD11 studie	HD12 studie
5. generace (2002 –)	HD13 studie	HD14 studie	HD15 studie

Tab. 2. Terapeutické režimy studijních protokolů.

Zkratky: RT, radioterapie; STLI (S), subtotální nodální radioterapie (radioterapie sleziny); IF, involved field; EF, extended field; ABVD, adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastin, dacarbazin; ABV, adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastin; AVD, adriamycin (doxorubicin), vinblastin, dacarbazin; AV, adriamycin (doxorubicin), vinblastin; COPP, cyclophosphamid, oncovin (vincristin), procarbazin, prednison; BEACOPP, bleomycin, etoposid, adriamycin (doxorubicin), cyclophosphamid, oncovin (vincristin), procarbazin, prednison; esk., eskalovaný; baz., bazální; BEACOPP 14 (bazální s intenzifikací času – aplikace ve 14 denních intervalech).

Studie	Terapeutické režimy
3. generace	
HD7 studie	A. RT samotná: STLI (S), (30 Gy) + IFRT (40 Gy) B. 2 ABVD + RT (RT jako u A)
HD8 studie	A. 2 (COPP + ABVD) + EF (30 Gy) + 10 Gy boost inic. bulk (> 5 cm) B. 2 (COPP + ABVD) + IF (30 Gy) + 10 Gy boost inic. bulk
HD9 studie	A. 4 (COPP + ABVD) + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu B. 8 BEACOPP baz. + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu C. 8 BEACOPP esk. + RT (30 Gy) inic. bulk + 10 Gy boost rezid. tu
4. generace	
HD10 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 4 ABVD + IF RT (20 Gy) C. 2 ABVD + IF RT (30 Gy) D. 2 ABVD + IF RT (20 Gy)
HD 11 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 4 ABVD + IF RT (20 Gy) C. 4 BEACOPP baz. + IF RT (30 Gy) D. 4 BEACOPP baz. + IF RT (20 Gy)
HD12 studie	A. 8 BEACOPP esk. + RT (30 Gy) inic. bulk /resid. tu B. 8 BEACOPP esk. (no RT) C. 4 BEACOPP esk. + 4 BEACOPP baz. + RT (30 Gy) inic. bulk/resid. D. 4 BEACOPP esk. + 4 BEACOPP baz. (no RT)
5. generace	
HD 13 studie	A. 2 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 2 ABV + IF RT (30 Gy) C. 2 AVD + IF RT (30 Gy) D. 2 AV + IF (30 Gy)
HD14 studie	A. 4 ABVD + IF RT (30 Gy) B. 2 BEACOPP esk. + 2 ABVD + IF RT (30 Gy)
HD15 studie	A. 8 BEACOPP esk. + RT rezid. tu* B. 6 BEACOPP esk. + RT rezid. tu* C. 8 BEACOPP 14 + RT rezid. tu*

* radioterapie jen PET pozitivních reziduálních tumorů

tů), NC (no change) ve 2%. Relaps byl diagnostikován ve 2,4% (15 pacientů). Zemřelo 6% (33 pacientů): 3,8% na akutní toxicitu terapie (n= 21), 2,9% mimo pacientů > 60 let. Úmrtí se vyskytla většinou během prvních 4 cyklů léčby. Sekundární neoplázie byly diagnostikovány v 0,2% (u 8 pacientů: 2 AML, 3 NHL 3 solidní tumory: maligní melanom, bronchiální karcinom, osteoklastom). Na HL zemřelo 1, 1% pacientů, SV je

94%, FTF 90% (medián sledování 20 měsíců). Výsledky léčby jsou (jak se očekávalo) asi uprostřed mezi hodnocením ramene B (8 x bazální BEACOPP + RT) a ramene C (8 x eskalovaný BEACOPP + RT) studie HD9 (studie pro pokročilá stadia 3. generace: 1993 - 1998).

DHSG dále prezentovala dobré výsledky posledního hodnocení (10/01) pilotní studie **BEACOPP 14**, do které bylo v letech 1997–2000 zařazeno 99 pacientů (časově intenzifikovaný bazální BEACOPP, podávaný ve 14 denních intervalech). CR dosáhlo 94%, progredovalo 4% pacientů. Při mediánu sledování těchto pacientů 34 měsíců je SV 97%, FTF 90%. Při nižší akutní toxicitě (stejně anémií a transfuzí erytrocytů, ale méně trombocytopenií, leukopenií, infekcí a zatím i sekundárních malignit) jsou výsledky srovnatelné se studií HD9C (eskalovaný BEACOPP).

Pozornost byla také věnována **hodnocení léčby pacientů s pokročilými stadii HL starších 65 let** v minulých generacích. Tito pacienti byli randomizováni v rámci studie HD9 jen mezi COPP/ABVD (rameno A) a bazální BEACOPP (rameno B). Při stejných rizikových faktorech byl průběh obvykle mnohem horší než u mladých pacientů. Terapeutický efekt chemoterapie bazální BEACOPP byl většinou lepší než COPP/ABVD, ale vyskytla se častěji úmrtí způsobená akutní toxicitou léčby. Podstatnou částí setkání byla diskuse věnovaná novým protokolům **5. generace studií**, která byla pečlivě připravena na několik schůzí panelu studijní skupiny s naší účastí.

Studie HD13 pro počáteční stadia HL má odpovědět na otázku, zda lze při zachování účinnosti standardní chemoterapie ABVD následované radioterapií 30 Gy IF testovat význam jednotlivých cytostatik, a tím zlepšit subjektivní snášenlivost terapie (vynecháním myelotoxického, emetogenního dacarbazinu) a zmenšit plicní toxicitu (vynecháním bleomycinu).

Studie HD14 pro intermediární stadia. Cílem studie je zvýšení efektivity léčby při akceptovatelné toxicitě terapie. Výsledky léčby studií 3. a 4. generace pro intermediární stadia (HD8 a HD11) prokazují, že prognóza pacientů, kteří po primární léčbě nedosáhnou kompletní remise nebo v dalším průběhu recidivují, je stejně špatná jako prognóza pacientů po selhání léčby s pokročilými stadii IIIB a IV. Za standardní léčbu těchto stadií je považována terapie 4 x ABVD + 30 Gy IF. Experimentální rameno studie HD14 nahrazuje první 2 cykly ABVD chemoterapií eskalovaný BEACOPP. Vychází z předpokladu, že k zlepšení kontroly tumoru je na počátku chemoterapie nutná vyšší dávka (Chairos princip potvrzený studií HD12). Je známo, že po ABVD má amenorheu méně než 20% žen. Není ale známo, po kolika cyklech chemoterapie eskalovaný BEACOPP vznikají poruchy hormonálních hladin. Experimentální rameno studie HD14 by mohlo otázku fertilitaty objasnit.

Studie HD15 pro pokročilá stadia je ohraničená věkem 60 let (vzhledem k vysoké toxicitě chemoterapie BEACOPP u starších pacientů). Výsledky studie HD9 (3. generace) prokázaly vysokou efektivitu chemoterapie eskalovaný BEACOPP, ovšem spojenou s relativně vysokou akutní toxicitou. Kvůli snížení toxicity byla ve studii HD12 (4. generace) redukována dávka chemoterapie i radioterapie. Další redukci dávky eskalovaného BEACOPP lze dosáhnout snížením akutní, ale i dlouhodobé toxicity. Studie H3-4 (EORTC) mezitím prokázala, že radioterapie po intenzivní chemoterapii výsledky léčby nezlepší. Na podkladě těchto skutečností má být ve studii HD15 redukována radioterapie reziduálních tumorů. Se standardním ramenem 8x eskalovaný BEACOPP budou srovnávána 2 experimentální ramena: 6x eskalovaný BEACOPP a 8x BEACOPP 14. Součástí studie HD15 bude i PET studie. Radioterapie reziduálních tumorů bude provedena jen u pacientů s PET pozitivním reziduem.

Pacienti s **pokročilými stadii starší 60 let** budou léčeni ve studii zčásti společně s EORTC, která bude rozlišovat pacienty vhodné k nasazení kurativní terapie a pacienty paliativně léčené (s kardiopulmonálními komplikacemi). Pacienti bez tera-

peutického omezení budou léčeni standardními 6–8 cykly ABVD. Tato léčba bude srovnávána s experimentálním rame- nem 6–8 cyklů chemoterapie BACOPP 21 (etoposid je pro vysokou akutní toxicitu v této věkové skupině nahrazen vyšší dávkou antracyklinů: 50 mg/m².), následovat bude radioterapie jen u PET pozitivního rezidua. Primárně paliativní terapie klade velký důraz na využití možností radioterapie (nodální postižení) a bude testovat kombinaci chemoterapie Gemcitabin, Vinorelbin a Dexmethazon.

Erytropoetin v léčbě HL. V léčbě pokročilých stadií intenzi- fikovanou chemoterapií má své místo léčba erytropoetinem (snížení počtu transfuzí erytrocytů, zlepšení kvality života). Diskutován byl ale i možný negativní efekt při současné apli- kaci několika růstových faktorů (EPO + G-CSF).

Součástí programu bylo i pracovní setkání **radioterapeutů DHSG**, věnované aktuálním otázkám radioterapie HL. Dis- kutovalo se o fungování restaging-panelu, o kritériích hodno- cení léčebné odpovědi na základě zasílané CT dokumentace a otázky definice cílového objemu „involved-field“. Opět se ukázalo, jak různě si lze pojem „involved field“ vyložit, přestože DHSG stanovuje poměrně striktní a jednoznačná kritéria. Jedná se však o celosvětový problém a nikoliv jen o problém naší studijní skupiny. Jedinou výhradu k jinak poměrně solid- nímu programu bychom směřovali k absenci diskuse o klíčo- vém tématu radioterapie HL – otázce celkové aplikované dáv- ky. Ovšem fakt, že ve studiích nové generace se již neobjevují ramena s dávkou 20 Gy, má poměrně dobrou výpovědní hod- notu.

Jak se již stalo tradicí, DHSG se prezentovala jako dobře zor- ganizovaná, tvůrčí a vysoce pracovně výkonná skupina.

8. MEZINÁRODNÍ KONFERENCE O MALIGNÍCH LYMFOMECH

12. – 15. 6. 2002, Lugano, Švýcarsko

Po třech letech se konalo ve švýcarském Luganu mezinárod- ní setkání odborníků z zabývajících se výzkumem a léčbou maligních lymfomů. Podstatná část konference byla přitom věnovaná problematice non-Hodgkinových lymfomů. Přísp- ěvky o HL vhodně doplňovaly podzimní V. mezinárodní sym- pozium o Hodgkinovu lymfomu konané v září 2001 v Kolíně nad Rýnem. K diskusi významně přispěli američtí kolegové a kolegyně (S. J. Horningová, R. I. Fisher, J. P. Canelos, J. O. Armitage a další), kteří se vzhledem k tragickým udá- lostem v USA minulý rok symposia neúčastnili. Zvláštní pozornost věnovali účastníci symposia strategii nových studií zaměřených na minimalizaci pozdních následků léčby (EORTC, DHSG, výsledky chemoterapie Stanford V). Vedle sekundárních malignit bylo diskutováno zachování hormo- nální funkce a fertility u mladých pacientů. Do této skupiny patří sdělení J. Radforda (Manchester, Velká Británie) týkají- cí se transplantace ovariální tkáně odebrané laparoskopicky před léčbou lymfomu u mladých žen.

Zájem získaly i příspěvky věnované léčbě relapsů HL monok- lonálními protilátkami (anti CD20 – Rituximabem) nejen CD20 pozitivního paraganulomu, ale i klasického HL. Maligní H- RS buňky klasického HL jsou převážně B – lymfocytárního původu a jen ve 25 – 30% případů exprimují CD20 antigen. Lymfatické uzliny postižené HL jsou ale infiltrované benigní- mi B lymfocyty (tvoří součást „zánětlivého pozadí“), které jsou CD20 pozitivní a často vytvářejí CD30 a CD40 ligandy, které humorálními signály stimulují růst H-RS buňky. Existují před- poklady, že deplece CD20 pozitivních benigních B lymfocytů může ovlivnit klinickou odpověď. Němečtí autoři (H. Schulz, V. Diehl, A. Engert z Kolína na Rýnem) prezentovali 14 paci- entů (10 z nich s histologickým nálezem paraganulomu), kte-

ří ve 100% odpověděli na terapii (CR, PR). Američtí autoři (A. Younes, F. Cabanillas z M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas) referovali o 22 silně předléčených pacientech s relapsem klasického HL (ve všech případech se jednalo o histologický subtyp nodulární sklerózy), z nichž 23% dosáh- lo CR nebo PR a 36% dále neprogredovalo. V současné době testují terapii Rituximabem (6 x 375 mg/m²) podávaným nově diagnostikovaným případům HL paralelně s klasickým sché- matem ABVD.

Pokud jde o vyšetřovací metody u HL, většina sdělení hodno- tila význam PET (pozitronové emisní tomografie) v iničiálním stagingu, odlišení viabilní tkáně rezidua po terapii, a přede- vším jako metodu predikující relaps onemocnění. Tohoto téma- tu se týkal také poster Dr. Trněného z I. interní kliniky VFN Praha.

Odborným i společenským vyvrcholením konference bylo vystoupení S. J. Horningové ze Stanfordovy University a prof. Volkera Diehla, kterému byla za jeho významný přínos v oblas- ti výzkumu a léčby HL udělena prestižní cena „San Salvadore Foundation“ a poskytnuta čest předněst slavnostní „Henry Kaplan Memorial Lecture“. Přednáška s názvem „Od nádoro- vé buňky k léčbě Hodgkinovy choroby“ pak shrnula celoži- votní výsledky prof. Diehla i celé výzkumné skupiny Univer- sity v Kolíně nad Rýnem, jak v terapii, tak i jak napovídá název - poznatky z biologie HL.

Sandra J. Horningová ve svém výborně didakticky zpracova- ném vystoupení stručně pojednala o současném stavu léčby HL. Zdůraznila, že riziko sekundárních leukémií je ovlivněno individuální variabilitou enzymů důležitých při detoxikaci cytostatik. Také odlišná genetická výbava jednotlivých paci- entů způsobuje rozdílnou náchylnost k těžkým pozdním následkům radioterapie. Cílem léčby HL je dosáhnout maxi- mální účinnosti s minimálním výskytem komplikací. Proto je nezbytné objasnit individuální charakteristiky biologie nádoru a dispozici ke vzniku závažných časných i pozdních násled- ků léčby.

Součástí konference v Luganu byla i firemní satelitní sympo- zia: firma Roche informovala o použití rekombinantního ery- tropoetinu (NeoRecormon) v léčbě maligních lymfomů, firma Baxter (Holoxan, Uromitexan, Endoxan) informovala mimo jiné o pokrocích v léčbě relapsů HL a satelitní symposium fir- my Lilly bylo zaměřeno na použití nového cytostatika gemci- tabinu (Gemzar), které je u HL účinnější než u NHL. Gemzar je používán jako velmi účinná paliativní léčba u progredují- cích a relabujících pacientů s HL v monoterapii. V poslední době je v kombinaci s jinými cytostatiky stále častěji použí- ván jako součást záchranné léčby před autologní i alogenní transplantaci periferních kmenových buněk. V primární léčbě je využíván z důvodů nízké hematologické toxicity u paci- entů starších 60 let, kde je rizikové podat ABVD (např. kombi- nace PVAG: Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin). Německá pilotní studie BAGCOPP pro pokročilá stadia HL, kde byl etoposid v primární léčbě pokročilých stadií BEA- COPP nahrazen gemcitabinem (ovlivnění počtu sekundárních leukémií), však překvapivě prokázala jeho kumulativní plicní toxicitu s bleomycinem a pro závažné plicní komplikace byla zastavena.

Příjemné prostředí alpského Lugana a chvíle odpočinku v blí- kosti jezera s impozantním horským pozadím ještě umocnily u účastníků setkání pozitivní hodnocení práce celého týmu pro- fesora Dr. Franca Cavalliho (Belinzona, Švýcarsko), prezi- denta konference. Zatímco jemu patří velké uznání za vysokou úroveň odborného programu, ocenění za velmi dobrou organizaci konference náleží již tradičně vedoucí organizač- ního sekretariátu, naši krajanec, paní Olze Jacksonové.