

LÉČEBNÝ ÚSPĚCH ONKOLOGICKÉ LÉČBY PACIENTŮ V DLOUHODOBÉ REMISI HODGKINOVY CHOROBY LÉČENÝCH V LETECH 1980–1999 NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE

TREATMENT SUCCESS IN A COHORT OF PATIENTS WITH HODGKIN DISEASE TREATED DURING 1980–1999 AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL MOTOL, PRAGUE, CZECH REPUBLIC

RADVANSKÁ J., SLABÝ K.*, HLADÍKOVÁ M.†, KOUTECKÝ J., KODET R.**, PŘIBYLOVÁ O.††, RADVANSKÝ J.*

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM

*KLINIKA TĚLOVÝCHOVNÉHO LÉKAŘSTVÍ UK 2. LF A FNM

**ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY UK 2. LF A FNM

†ÚSTAV LÉKAŘSKÉ INFORMATIKY UK 2. LF

††ONKOLOGICKÁ KLINIKA 1. LF A VFN

Souhrn: Východiska: Léčba dětských a adolescentních pacientů s Hodgkinovou chorobou proti pacientům dospělým je poněkud odlišná. Léčebnou strategií je nutné optimalizovat na co největší celkové přežití při minimalizaci relapsů a sekundárních nádorů a při zachování co nejvyšší kvality života s minimem pozdních následků. **Typ studie a soubor:** Retrospektivní studie hodnotí úspěšnost léčby a výskyt závažných komplikací u všech 347 pacientů s Hodgkinovou chorobou mladších 19 let, léčených na jediném pracovišti v letech 1980–1999 léčebnými protokoly CVPP, ABVD, VEPA nebo VAMP, COPP/ABVD, DBVE-PC, vždy spolu s radioterapií. **Metody a výsledky:** Léčebný úspěch byl dokumentován pomocí Kaplan-Meierových funkcí přežití, a to jako celkové přežití (overall survival) i „přežití bez události“ (eventfree survival). Pětileté celkové přežití se pohybuje podle použitého léčebného protokolu od 92,7% (SE 3,5%) u CVPP do 96,5% (SE 3,4%) u DBVE-PC. Revizí histopatologického typu u 40 pacientů s dříve nejasným výsledkem jsme zjistili, že dva pacienti měli non-Hodgkinský lymfom a byli tedy podle aktuálních kritérií léčeni neadekvátním protokolem. Onkologické události (events) zahrnují 30 úmrtí, z toho dvě na akutní lymfatickou leukemii, dvě na srdeční selhání, jedno na kardiomyopatii, ostatní na progresi choroby. Z pacientů v dlouhodobé remisi 16 pacientů mělo relaps (v rozmezí 0,1 - 19,4 roku po první remisi) a dva pacienti papilokarcinom štítné žlázy (10,6 a 11,2 roku od ukončení léčby). **Závěry:** Naše výsledky ukazují velmi příznivý léčebný úspěch pro pacienty s 1. a 2. klinickým stadiem při použití protokolu COPP/ABVD, srovnatelný s výsledky multicentrické studie HD-90. Dodnes používaný protokol DBVE-PC nemá proti COPP/ABVD lepší léčebný úspěch pro 1. a 2. klinické stadium a jen naznačeně lepší trend (nesignifikantní) pro 3. a 4. stadium, a to při použití Etoposidu, tedy s vyšším rizikem vzniku sekundární malignity – leukemie. Z rozboru výsledků a jejich porovnání s písemnictvím vyplývá možnost snížit dávky radioterapie u pacientů s 1. a 2. klinickým stadiem bez „bulky disease“.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba v dětství a dospívání, léčba, přežití, sekundární malignita

Summary: Background: The treatment strategy of Hodgkin Disease (HD) in children differs from that in adults. The goals of therapy are to optimize overall survival (OS) as well as event-free survival (ES). Maintaining a good quality of life with minimal long-term sequelae is desirable. **Study Design:** Our study retrospectively evaluated the success of therapy and the incidence of serious late complications in a cohort of 347 patients with HD up to 19 years of age at the time of diagnosis. All patients receiving primary treatment for HD at our hospital between 1980 and 1999 were evaluated. All patients were treated with one of the following five protocols: 1. CVPP, 2. ABVD, 3. VEPA or VAMP, 4. COPP/ABVD, 5. DBVE-PC. All patients were also treated with radiotherapy. **Results:** The success of the therapy was evaluated by Kaplan-Meier functions of OS and ES. Five year OS ranged from 92.7% (SE. 3.5%) using CVPP to 96.5% (SE 3.4%) using DBVE-PC. Re-evaluation of histopathology in 40 patients with uncertain classification at the time of diagnosis found that two patients actually had Non-Hodgkin lymphoma, and thus in retrospect were treated with the wrong therapy. Adverse events included 30 deaths, including two cases of acute lymphoblastic leukemia, two cases of heart failure, and one case of cardiomyopathy. Twenty five patients died from the progression of disease. In survivors, there were 16 relapses (0.1 - 19.4 y after first remission) and two cases of papillocarcinoma of the thyroid (10.6 and 11.2 year after remission). **Conclusions:** Treatment was very successful in patients with clinical stage I and II HD using the COPP/ABVD protocol, and was comparable to the results of the multi-center „HD-90“ study. The latest protocol using DBVE-PC compared to COPP/ABVD did not show better results for stages I and II as to OS and ES, but showed a non-significantly better trend for OS in stage III and IV. Our findings concur with those reported in the literature, in that the use of Etoposide increased the risk of secondary leukemia without improving OS. Our findings, as well as a comparison of our results to those of other centers, also suggest that it may be appropriate to treat HD stage I and II in the absence of bulky disease with lower doses of radiotherapy.

Key Words: Hodgkin's disease in childhood and adolescence, treatment, survival, secondary malignancies

Úvod

Hodgkinova choroba (MH) zůstává v popředí zájmu onkologů dětského i dospělého věku, je heterogenní nemocí rozpadající se

zřejmě na více etiopatogenetických jednotek, lišících se svým průběhem i prognózou. Její léčba musí mít tedy také různou taktiku a lze proto zákonitě očekávat i rozdílné pozdní následky léčby.

Teprve v nedávné době se dosáhlo konsensu, že jde o malignitu lymfoidní řady, pravděpodobně s identickou kmenovou buňkou (1). Je i nadále klasifikována do čtyř histopatologických typů. Postupně se odkrývají cesty, kterými jsou Reedovské-Sterbergovy buňky vyřazovány z apoptózy. Mechanismy budou pravděpodobně rozdílné pro dětský a adolescentně adultní typ MH (2).

Léčebný úspěch se významně zlepšil za posledních 30–40 let změnou léčebné strategie. Krátkodobé a střednědobé přežití u MH v dětském a adolescentním věku stouplo natolik, že v současnosti více než u 90% pacientů lze dosáhnout dlouhodobého přežití (3). Mění se strategie léčby v závislosti na identifikaci rizikových podskupin jsou předmětem řady prací, např. Potter et al. (4). Rozsáhlé zahraniční studie ale ukázaly vysokou incidenci pozdních následků s dominancí sekundárních malignit a také četná rezidua, zhoršující kvalitu života (5–8).

Cíl práce

Na relativně homogenní skupině všech pacientů s MH z České republiky, léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekádách, ukázat úspěšnost léčby a její závislost na klinickém stadiu, histopatologickém typu, použité chemoterapii. Ověřit počet a strukturu onkologických událostí (za událost se považuje úmrtí, relaps, sekundární malignita) a zjistit příčiny smrti jiné než progresse choroby.

„Nonfatal“ pozdní následky léčby budou předmětem jiného sdělení.

Materiál a metody

Měřená skupina

Do základního souboru pacientů jsme zařadili všechny pacienty Kliniky dětské onkologie UK 2. LF a FN Motol, přijaté k léčbě mezi 1. 1. 1980 a 31. 12. 1999, kteří splňují následující kritéria:

1. u pacienta byla diagnostikována MH jako primární onkologické onemocnění (vylučuje MH v podobě sekundární malignity)
2. v době hospitalizace občan České republiky
3. nebyl rozléčen podle jiného léčebného schématu na jiném pracovišti

Průřezová studie byla uzavřena k datu 31. 3. 2003.

Sledované parametry

Databáze individuálních dat vychází z klinické databáze a archivu mateřského pracoviště a archivů radiologických pracovišť, kde pacienti podstoupili radioterapii. Do databáze byly zpracovány údaje následujících kategorií:

- identifikační údaje, pohlaví, výška, hmotnost,
- časové zařazení: datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, případně datum relapsu a ukončení jeho léčby, datum případného úmrtí,
- ověření, zda pacienti k datu uzavření studie žijí, probíhalo po čtyřech liniích: a) pozvání na kontrolní průřezové vyšetření, b) klinická a ambulantní data mateřského pracoviště, c) kontakt ošetřujícího lékaře, d) zpětná anonymní verifikace z národní onkologické databáze,
- klinické stadium, histopatologický typ podle tehdejšího hodnocení,
- přítomnost B symptomů,
- v době stanovení diagnózy: krevní obraz, vybrané biochemické markery (ceruloplasmin, orosomukoid), celková bilirubina,
- typ léčby podle jednoho z pěti chemoterapeutických protokolů (viz tabulka č. 1). V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, byl označen za „nestandardní“ (NS). Příčiny vzniku NS protokolu byly dvě: progresse či relaps onemocnění ještě během léčby (změna chemoterapie), pacient špatně toleroval léčbu (trvající dřeňové útlumy, alergická reakce, závažné neurologické komplikace).

Dávka radioterapie (RT) na jednotlivé oblasti (krk, mediastinum, břicho, inguiny). RT byla zjišťována individuálně z chorobopisů, pro přesnější lokalizaci chybí kompletní podklady. Ti pacienti, kteří měli zářený krk i mediastinum, měli zářené i axily („mantle field“). V průběhu studie se také zásadně změnila technika RT: 1980–1993 kobaltový zářič (průměrná dávka na mediastinum 37 Gy), 1994–1999 lineární urychlovač (průměrná dávka na mediastinum 23,5 Gy).

Tabulka 1: Chronologicky řazené typy chemoterapie používané v letech 1980–1999.

Typ chemoterapie (období dominantního použití)	Cytostatika	Délka chemoterapie (dle klinického stadia)
CVPP (1980–1989)	Cyklofosamid, Vinblastin, Prokarbazin, Prednison	6–24 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
ABVD (1990–1993)	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	6–12 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
VAMP-VEPA (1993–1996)	Vinblastin, Etoposid, Adriamycin, Prednison (nepřiznává prognóza, vyšší stadium) Vinblastin, Adriamycin, Methotrexat, Prednison (přiznává prognóza nižší stadium)	6 měsíců (VEPA) 4 měsíce (VAMP) (bez radioterapie, která následovala)
COPP/ABVD (1996–1998)	Cyklofosamid, Vinkristin (Onkovin), Prokarbazin, Prednison/Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	4–8 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
DBVE-PC (1998–1999)	Doxorubicin, Bleomycin, Vinkristin, Etoposid, + Prednison, Cyklofosamid (nepřiznává prognóza, vyšší stadium)	2–6 měsíců (bez radioterapie, která následovala)

Statistické zpracování

Léčebný úspěch byl dokumentován pomocí Kaplan-Meierových funkcí přežití, a to celkového přežití (overall survival, OS) a „přežití bez události“ (eventfree survival, EFS). Doba přežití byla počítána od začátku terapie do data zjištění současného zdravotního stavu pacienta nebo do úmrtí. U dvou zemřelých poraněním byl den jejich úmrtí počítán za den ukončení sledování (cenzorováno).

Log Rank statistika testuje shodu funkcí přežití ve dvou nebo více skupinách. Pro více než dvě skupiny se používá ve dvou krocích. V prvním kroku testujeme nulovou hypotézu, že ve všech skupinách jsou funkce přežití shodné. Při zamítnutí nulové hypotézy (celková signifikance $p < 0,05$) testujeme proti sobě jednotlivé dvojice skupin.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 347 pacientů, z toho 196 mužů (56,5%) a 151 žen (43,5%). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 12,2 roku (směrodatná odchylka 4,25, rozsah 1,2–18,9). V klinickém stadiu 1 bylo 93 (26,8%) pacientů, v klinickém stadiu 2 bylo 126 (36,3%), v klinickém stadiu 3 bylo 105 (30,3%) a v klinickém stadiu 4 bylo 23 (6,6%).

Ze 30 zemřelých ze zdravotní příčiny zemřelo na progresi choroby 25 pacientů (83,3% zemřelých), zbylých 5 pacientů zemřelo z těchto příčin:

- pacient zemřel na náhlé selhání levého srdce. Léčen CVPP, po 1,4 roce pro relaps léčen CVPP. Radioterapie kobaltovým zářičem 36 Gy na krk, 56 Gy na mediastinum. Dva roky po uvedení do remise prodělal myokarditidu. Po dalších 7 letech v remisi zemřel na náhlé selhání levého srdce se sekčním nálezem prudce zhoršené vrozené aortální stenózy (v době onkologické léčby byla hemodynamicky nevýznamná). Dlouhodobě léčen pro obezitu s hypertenzí.
- pacient zemřel během onkologické léčby na selhání levého srdce. Sekčně dilatace levé komory při vrozené hemodynamicky významné aortální stenóze. Terapie VEPA. Radio-

- terapie 25 Gy lineárním urychlovačem na krk, mediastinum a břicho.
- pacient zemřel na dilatační kardiomyopatii. Původně léčen schématem CVPP – 6 sérií. Po přetrvávající ložisko ve slezině změna chemoterapie na ABVD: 8 cyklů ABVD tedy 240 mg/m2 adriamycinu. Po progresi ložiska ve slezině léčen Mitoxantronem. Radioterapie kobaltovým zářičem 40 Gy krk, 40 Gy mediastinum 30 Gy břicho, 30 Gy inguiny. Poté 8 let v remisi, zemřel před transplantací srdce a plic.
 - pacient zemřel po 5,6 letech dlouhodobé remise na postupně (měsíce) se horšící myelodysplastický syndrom, nakonec s již manifestní akutní lymfatickou leukémií. Léčba CVPP. Radioterapie kobaltovým zářičem 40 Gy krk, 40 Gy mediastinum.
 - pacient léčený protokolem DBVE-PC, lineárním urychlovačem 21 Gy krk, 25 Gy mediastinum, po 1,4 letech remise diagnostikována akutní lymfoblastická leukemie, na kterou zemřel po 0,7 roce léčby.

Tabulka 2: Počet pacientů léčených jednotlivými protokoly.

Protokol	Počet pacientů (%)
Pouze zářen	1 (0,3%)
CVPP	132 (38,0%)
ABVD	79 (22,8%)
VAMP-VEPA	55 (15,9%)
COPP/ABVD	51 (14,7%)
DBVE-PC	29 (8,4%)

Tabulka 3: Průměrné dávky záření na jednotlivé oblasti a procentuální zastoupení dávek ≥ 40Gy a dávek < 25 Gy.

Oblast	Počet pacientů	Průměrná dávka [Gy]	Směrodatná odchylka	<25 Gy	≥40Gy
Krk	315	31,65	8,75	37,8%	39%
Mediastinum	246	31,96	8,18	38,3%	40,2%
Břicho	115	29,35	9,08	49,57%	27,8%
Inguiny	107	29,5	8,38	48,6%	27,1%

Tabulka 4: Věková charakteristika souboru.

	Průměr (roky)	Směrodatná odchylka	Medián	Rozsah
Doba od ukončení léčby	8,93	5,02	9,01	0,00–20,54
Doba léčby základního onemocnění	1,00	0,64	0,75	0,22–3,65
Věk v době onemocnění	12,19	4,25	13,25	1,22–18,98
Věk v době průřezové studie nebo úmrtí	22,46	5,75	22,73	1,45–33,18

Tabulka 5: Onkologické události.

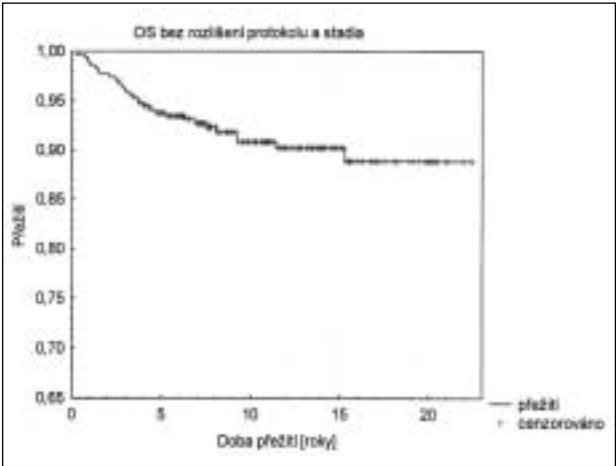
Událost	Počet
Úmrtí	30
Relaps, žije	16
Sekundární maligní nádor, žije	2 (oba papilokarcinom štítné žlázy)

Přežití bez rozlišení protokolu a stadia

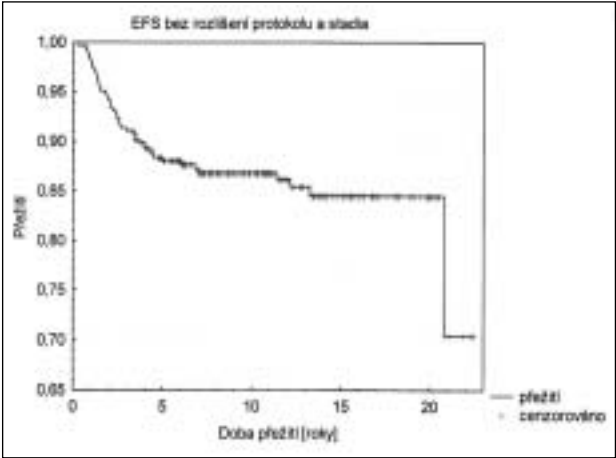
Tabulka 6: OS a EFS bez rozlišení protokolu a klinického stadia.

	Přežití 1 rok (standardní chyba)	Přežití 5 let (standardní chyba)	Přežití 10 let (standardní chyba)
OS	98,85% (0,55%)	93,86% (1,3%)	90,87% (1,7%)
EFS	98,27% (0,7%)	88,03% (1,7%)	86,85% (1,9%)

Obrázek 1: Kaplan-Meierova funkce přežití OS bez rozlišení protokolu a klinického stadia, N = 347, počet úmrtí = 30.



Obrázek 2: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS bez rozlišení protokolu a klinického stadia, N = 347, počet událostí = 48.



Přežití podle jednotlivých protokolů

Tabulka 7: Parametry funkce přežití podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia (jeden pacient léčen pouze radioterapií).

Protokol	Počet sledovaných	Počet úmrtí (Počet cenzorovaných)	Počet událostí (Počet cenzorovaných)	Max. doba sledování
CVPP	132	16 (116)	26 (106)	22,4
ABVD	79	7 (72)	10 (69)	13,5
VAMP-VEPA	55	4 (51)	7 (48)	9,7
COPP/ABVD	51	2 (49)	3 (48)	12,8
DBVE-PC	29	1 (28)	1 (28)	5,1

Tabulka 8: OS podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia.

Protokol	OS 1 rok (Standardní chyba)	OS 5 let (Standardní chyba)	OS 10 let (Standardní chyba)
CVPP	98,48% (1,06%)	93,94% (2,1%)	89,34% (2,7%)
ABVD	98,73% (1,26%)	92,35% (3,0%)	91,02% (3,2%)
VAMP-VEPA	98,18% (1,8%)	92,73% (3,5%)	
COPP/ABVD	100%	96,08% (2,7%)	96,08% (2,7%)
DBVE-PC	100%	96,55% (3,4%)	

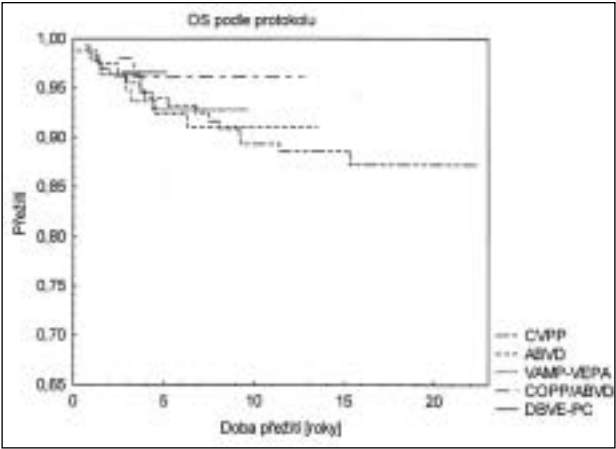
Porovnání funkcí přežití OS pro jednotlivé terapie bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti funkcí přežití pro všechny terapie se nezamítá, signifikance $p=0,86$, Log Rank statistika = 1,3. Také všechna párová srovnání dvojic terapií jsou nesignifikantní (všechna $p>0,35$).

Tabulka 9: EFS podle jednotlivých protokolů bez rozlišení klinického stadia.

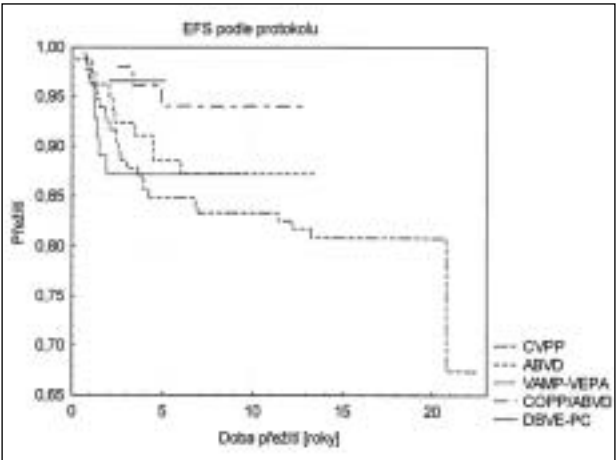
Protokol	EFS 1 rok (Standardní chyba)	EFS 5 let (Standardní chyba)	EFS 10 let (Standardní chyba)
CVPP	96,97% (0,75%)	84,85% (3,1%)	83,3% (3,3%)
ABVD	98,73% (1,26%)	88,55% (3,6%)	87,23% (3,8%)
VAMP-VEPA	98,18% (1,8%)	87,27% (4,5%)	
COPP/ABVD	100%	94,03% (3,3%)	94,03% (3,3%)
DBVE-PC	96,55% (3,4%)	96,55% (3,4%)	

Porovnání funkcí přežití EFS pro jednotlivé protokoly bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti funkcí přežití pro všechny terapie se nezamítá, signifikance $p=0,27$, Log Rank statistika = 5,17. Také všechna párová srovnání dvojic terapií jsou nesignifikantní, nejvíce se signifikanci blíží COPP/ABVD versus CVPP $p=0,08$, dále DBVE-PC versus CVPP $p=0,13$.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova funkce přežití OS podle protokolu bez rozlišení klinického stadia.



Obrázek 4: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS podle protokolu bez rozlišení klinického stadia.



Přežití podle jednotlivých stadií

Tabulka 10: Parametry funkce přežití podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

Stadium	Počet sledovaných	Počet úmrtí (Počet cenzorovaných)	Počet událostí (Počet cenzorovaných)	Max. doba sledování
1	93	3 (90)	8 (85)	21,95
2	126	9 (117)	14 (112)	21,83
3	105	12 (93)	19 (86)	22,42
4	23	6 (17)	7 (16)	19,85
1+2	219	12 (207)	22 (197)	21,85

Tabulka 11: Výsledky funkce přežití OS podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

Stadium	OS 1 rok (Standardní chyba)	OS 5 let (Standardní chyba)	OS 10 let (Standardní chyba)
1	100%	97,84% (1,5%)	96,33% (2,1%)
2	99,21% (0,8%)	96,8% (1,6%)	92,7% (2,5%)
3	99,05% (0,95%)	90,2% (2,63%)	88,5% (3,35%)
4	91,3% (4,3%)	78,3% (8,6%)	67,1% (12,7%)

Porovnání funkcí přežití OS pro jednotlivá stadia bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechna stadia se zamítá s vysokou signifikancí $p=0,0003$, Log Rank statistika = 18,8.

Tabulka 12: Log Rank test, párové srovnání OS pro jednotlivá stadia (n.s. = nesignifikantní).

Stadium 1 vs stadium 2	$p=0,21$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 3	$p=0,02$
Stadium 2 vs stadium 3	$p=0,15$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 4	$p<0,00005$
Stadium 2 vs stadium 4	$p=0,0007$
Stadium 3 vs stadium 4	$p=0,03$

Tabulka 13: Výsledky funkce přežití EFS podle jednotlivých klinických stadií bez rozlišení protokolu.

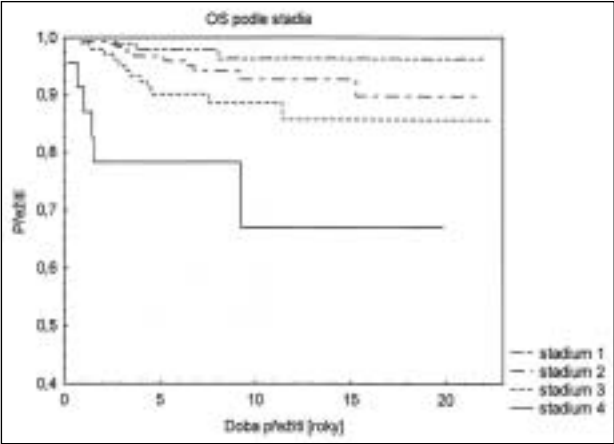
Stadium	EFS 1 rok (Standardní chyba)	EFS 5 let (Standardní chyba)	EFS 10 let (Standardní chyba)
1	100%	92,46% (2,7%)	92,46% (2,7%)
2	98,4% (1,1%)	89,56% (2,7%)	88,58% (2,9%)
3	99,05% (0,95%)	84,3% (3,6%)	82,9% (3,8%)
4	86,96% (7,0%)	78,3% (8,6%)	70,4% (10,7%)
1+2	99,09% (0,6%)	90,8% (1,96%)	90,22% (2,0%)

Porovnání funkcí přežití pro jednotlivá stadia bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechna stadia se zamítá s vysokou signifikancí $p=0,0057$, Log Rank statistika = 12,6.

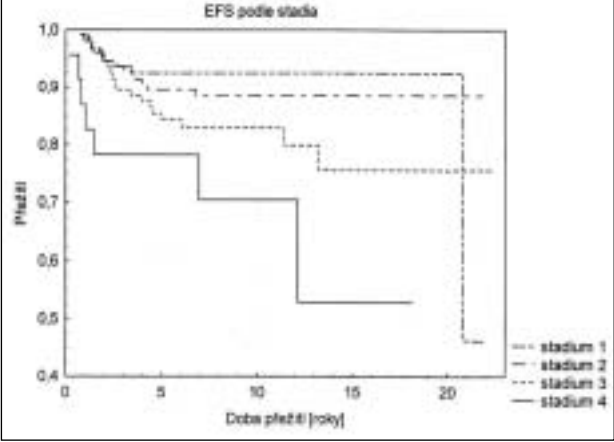
Tabulka 14: Log Rank test, párové srovnání EFS pro jednotlivá stadia (n.s. = nesignifikantní).

Stadium 1 vs stadium 2	$p=0,49$ (n.s.)
Stadium 1 vs stadium 3	$p=0,046$
Stadium 1 vs stadium 4	$p=0,0008$
Stadium 2 vs stadium 3	$p=0,1$ (n.s.)
Stadium 2 vs stadium 4	$p=0,005$
Stadium 3 vs stadium 4	$p=0,11$ (n.s.)

Obrázek 5: Kaplan-Meierova funkce přežití OS podle stadia bez rozlišení protokolu.



Obrázek 6: Kaplan-Meierova funkce přežití EFS podle stadia bez rozlišení protokolu.



Přežití pacientů s klinickým stadiem 1+2 podle jednotlivých protokolů

Tabulka 15: Parametry funkce přežití podle jednotlivých protokolů pro klinické stadium 1+2 (jeden pacient léčen pouze radioterapií).

Protokol	Počet sledovaných	Počet úmrtí	Počet cenzorovaných	Max. doba sledování
bez rozlišení protokolu	219	12	207	21,95
CVPP	100	8	92	21,95
ABVD	44	2	42	13,1
VAMP-VEPA	43	1	42	9,2
COPP/ABVD	17	0	17	6,96
DBVE-PC	14	1	13	4,7

Tabulka 16: Výsledky funkce přežití OS podle jednotlivých protokolů klinické stadium 1+2.

Protokol	Přežití 1 rok (standardní chyba)	Přežití 5 let (standardní chyba)	Přežití 10 let (standardní chyba)
bez rozlišení protokolu	99,5% (0,5%)	97,2% (1,1%)	94,2% (1,7%)
CVPP	99,0% (0,99%)	97,0% (1,7%)	92,95% (2,6%)
ABVD	100%	97,73% (2,25%)	95,4% (3,2%)
VAMP-VEPA	100%	97,67% (2,3%)	
COPP/ABVD	100%	100%	
DBVE-PC	100%	4,7 roku 92,7% (6,8%)	

Přežití podle histopatologického typu
Porovnání funkcí přežití OS a EFS pro jednotlivé histopatologické typy bylo provedeno Log Rank testem. Nulová hypotéza o rovnosti přežití pro všechny typy zvláště pro každé klinické stadium se zamítá pouze pro klinické stadium 1 ($p < 0,005$). Vzhledem k tomu, že v některých případech nebylo možné v době stanovení diagnózy určit přesně histopatologický typ, rozhodli jsme se v těchto případech a také u typu 4 provést revizi nálezů a opětovnou typizaci s přihlédnutím ke klasifikaci WHO z roku 2001 (9) a s použitím imunohistochemických metod dříve nedostupných. Materiál pro vyšetření byl k dispozici ve 40 případech z 50. Ve dvou se podle aktuální typizace nejednalo o MH, ale o non-Hodgkinský lymfom. Typ 4 byl reklasifikován v 10 případech (v pěti případech na typ 2, ve čtyřech na typ 3, v 1 případě byl nález nejistý, ale jednalo se o klasický typ MH, a to buď typ 2 nebo 3). U 15 pacientů, kdy se původně výsledek nepodařilo získat, aktuální typizace ukázala typ 1 v 1 případě, typ 2 ve 4 případech, typ 3 v 10 a bez přesnějšího zařazení u 4 nemocných.

Diskuse

Srovnání našich výsledků s úspěchem léčby jiných pracovišť má řadu úskalí, mezi která patří zejména ne zcela srovnatelné věkové rozložení v době stanovení diagnózy, zastoupení jednotlivých klinických stadií, typ použitého léčebného protokolu včetně radioterapie a také kalendářní rok léčby jako ukazatel pokročilosti diagnostické techniky. Za prioritní pokládáme vysoké celkové přežití při rozumně minimalizovaném riziku, zejména potenciálně fatálních onkologických událostí. Srovnatelnou skupinu pro úspěch naší původní léčby 80. let tvoří pacienti z Toronto (10). Soubor tvoří 57 pacientů do 17 let léčených protokolem MOPP+RT, 5leté OS je 89% a 10leté OS je 85%, což je o 5%, respektive 4% horší výsledek než naše 100 členná skupina léčená CVPP o dekádu později. Poměrně reprezentabilní srovnávací skupinou pro nejnovější výsledky je sice multicentrická, ale lokalitou nám blízká studie německo-rakouská HD-90 (11). Soubor má 578 pacientů léčených v letech 1990–1995 kombinací Vinkristinu, Prednisonu, Adriamycinu a Prokarbazinu u dívek a Etoposidu u chlapců, spolu s radioterapií u všech pacientů. Dosáhli 5-leté OS 98% a EFS 91%. U podskupiny 275 pacientů s 1. a 2. klinickým stadiem je 5-leté OS 100%. Naše výsledky ze stejného období jsou o něco horší. Kombinace VAMP-VEPA používaná ve stejné době u nás má 5-leté OS o 5,3% nižší, i poslední používaná kombinace je ještě téměř 1,5% pod úrovní multicentrické studie. U podskupiny pacientů s prvním a druhým stadiem jsme již dosáhli identických výsledků kombinací COPP/ABVD, bez rizika potenciálních fatálních sekundárních leukemií po Etoposidu. Tato kombinace má proti rakouským autorům sice o 2% nižší OS (což zřejmě při daných počtech pacientů a standardních chybách průměru jednotlivých výsledků nebude rozdíl statisticky významný), ale má identické i OS desetileté, o 3% lepší EFS, bez jediné další onkologické události v desetiletém EFS. Jedním z podstatných motivů autorů studie HD-90 pro rozlišení terapie pro chlapce a dívky byla snaha předejít u chlapců poškození gonád. V této souvislosti je ovšem nutno vzít v úvahu také zvýšené dlouhodobé riziko alternativního řešení (Etoposid) versus benefit moderní reprodukční medicíny (odběr nezralé tkáně varlat, odběr spermatu po elektrické stimulaci v krátkodobé anestezii). Jeden ze dvou pacientů z našeho souboru, kteří zemřeli na sekundární leukemii, byl pacient léčený Etoposidem. Výskyt sekundárních maligních nádorů souboru je až nápadně malý. Srovnání rizika sekundární malignity lze získat z práce Munkera et al. (12), u níž z 20leté studie pacientů léčených v Mnichově v letech 1974–1994 vychází pro kategorii 192 pacientů s MH vzniklé ve věku 4–19 let absolutní riziko 30,8 na 10 000 „person-years“ odstupu od léčby. V naší studii jsme

zaznamenali absolutní riziko 11,2 na 10 000 „person-years“, tedy téměř třikrát nižší. Ve výše uvedené studii torontských autorů je po zhruba stejné době sledování sekundární malignity u 7 ze 110 pacientů. V naší studii jsme zaznamenali malignitu u 4 ze 347 pacientů, tedy opět násobně méně často. Ženy z našeho souboru se ale již pomalu blíží prahu prudkého zvýšení rizika výskytu karcinomu mammy. Podle recentní multicentrické studie (13) se vyskytlo již 20 karcinomů mammy u 763 žen, které onemocněly v letech 1965–1994 do 17 let věku a měly přežít delší než jeden rok. V naší studii je identický počet žen 129 a lze tedy v době kolem roku 2015 očekávat výskyt prvních zhruba 3 karcinomů mammy také v naší skupině (přibližný odhad při stejné incidenci). Podrobný návrh preventivních vyšetření jsme již publikovali (14).

Závěr

Výsledky naznačují, že:

- Rozdíl mezi jednotlivými typy chemoterapie použitými na našem pracovišti není ještě pro žádnou dvojici statisticky signifikantní, a to ani při relativně velkém počtu pacientů. Na statisticky signifikantní potvrzení výsledků je ještě brzy – statistické postupy musí brát v úvahu míru nejistoty při malém odstupu od léčby zejména u dvou posledních sku-

pin chemoterapie (COPP/ABVD, DBVE-PC), léčebný úspěch však přesto vykazuje s nověji používanými postupy jasně vzestupný trend se vzestupem celkového 5 letého přežití z 93% na 96,5%.

- Naše výsledky ukazují velmi příznivý léčebný úspěch pro pacienty s 1. a 2. klinickým stadiem při použití protokolu COPP/ABVD, srovnatelný s výsledky multicentrické studie HD-90.
- Nejnověji použitý protokol DBVE-PC nemá proti COPP/ABVD lepší léčebný úspěch pro 1. a 2. stadium a jen lehce lepší, zcela nesignifikantní trend pro 3. a 4. stadium, a to při použití Etoposidu, tedy s vyšším rizikem sekundární malignity – leukemie.
- Podle výsledků jiných autorů lze uvažovat o vynechání RT při terapii COPP/ABVD v případě 1. či 2. stadia bez „bulky“ choroby (15) – jejich 5-leté OS při COPP/ABVD+RT jen při „bulky disease“ je identický s naší skupinou léčenou COPP/ABVD+RT. Identické 10-leté OS jako naše výsledky pacientů léčených COPP/ABVD vychází Stanfordské skupině (16) u pacientů léčených ABVD/MOPP, ale se schématem s nižší dávkou radioterapie.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR reg. č. NC/6756-3.

Literatura

1. Kupperts R, Klein U, Schwering I, Distler V, Brauner A, Cattoretti G, et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003;111(4):529-37.
2. Young L, Linch D. Hodgkin's Lymphoma: The Lancet; 2003.
3. Donaldson SS, Hancock SL, Hoppe RT. The Janeway lecture. Hodgkin's disease—finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 1999;5(6):325-33.
4. Potter R. Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1999;35(10):1466-74; discussion 1474-6.
5. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
6. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, Greenwald CA, Shah A, Luo X, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3592-600.
7. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):732-41.
8. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618-29.
9. Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification

of tumours. In: Kleihues PSLH, editor. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARCPress; 2001. p. 237-252.

10. Jenkin D, Doyle J, Berry M, Blanchette V, Chan H, Doherty M, et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(4):265-72.
11. Schellong G. Pediatric Hodgkin's disease: treatment in the late 1990s. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S115-9.
12. Munker R, Grutzner S, Hiller E, et al. Second malignancies after Hodgkin's disease: the Munich experience. *Ann Hematol* 1999;78(12):544-54.
13. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama* 2003;290(4):465-75.
14. Danes J, Cervenková J, Kutilová J. Riziko karcinomu prsu u žen léčených v mladém věku pro m. Hodgkin. Návrh dispenzarizace. *Čes. Radiol.* 2003;57(5):252-6.
15. Yaniv I, Saab A, Cohen IJ, Goshen Y, Loven D, Stark B, et al. Hodgkin disease in children: reduced tailored chemotherapy for stage I-II disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(1):76-80.
16. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2160-6.