

JAK DALE V LÉEBI HODGKINOVY CHOROBY?

Zpráva ze setkání Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby 11/2000 v Kolíně nad Rýnem a ze sympózia Americké hematologické společnosti v San Francisku v USA (American Society of Hematology - 42 nd Annual Meeting), 12/ 2000.

MARKOVA J.

ODDILENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRALOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

V listopadu 2000 se konalo v Kolíně nad Rýnem jako každoročně setkání Německé studijní skupiny Hodgkinovy choroby (Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe - DHSG). V současné době participuje v multicentrických studiích organizovaných touto skupinou více než 450 center ze SRN, Rakouska, Švýcarska, Lucemburska a České republiky (FN Královské Vinohrady, Oddělení klinické hematologie, FN Brno Bohunice, II. interní hematologická klinika). Měsíčně je randomizováno 90, ročně 1100 pacientů. Od konce roku 1998, kdy byla zahájena randomizace do nové, 4. generace protokolů primární léčby, bylo randomizováno více než 2 200 pacientů (do studií HD 10 – počáteční stadia, HD 11 – intermediární stadia, HD 12 – pokročilá stadia).

První hodnocení studie pro intermediární stadia HD 11 (4x ABVD + 30 Gy, 4 x ABVD + 20 Gy, 4 x BEACOPP bazální + 30 Gy, 4 x BEACOPP bazální + 20 Gy) provedené **06/2000** neshledalo důvod k jejímu přerušení. Cílem této studie je zjistit efekt chemoterapie BEACOPP, používané s úspěchem k léčbě pokročilých stadií, a možnost redukce dávky radioterapie (u 20 % pacientů léčených ABVD event. COPP + ABVD léčba selhává, progresse a relapsy onemocnění mají stejně špatnou prognózu jako u pokročilých stadií, s průměrnou dobou přežití 3 roky. Redukce dávky radioterapie má snížit vznik sekundárních malignit, hlavně solidních tumorů). Hodnocení neprokázalo horší výsledky, než měla studie HD 8 (pro intermediární stadia v minulé, již skončené 3. generaci primárních protokolů terapie), která srovnávala možnost redukce velikosti ozařovacího pole (EF nebo IF) po podání chemoterapie 2 x COPP + ABVD. Mezi oběma rameny nebyl prokázán rozdíl ani v období bez selhání léčby, ani v době celkového přežití pacientů.

Poslední hodnocení studie HD 9 (06/2000) pro pokročilá stadia, 3. generace protokolů primární léčby, 1993 – 1998. Studie srovnávala novou chemoterapii BEACOPP v bazální (intenzifikace v čase) a v eskalované formě (intenzifikace v čase a dávce) s klasickou chemoterapií COPP + ABVD. Vyhodnocení bylo provedeno u 1180 pacientů (COPP+ ABVD 263, BEACOPP baz. 457, BEACOPP eskal. 460). Medián sledování je 40 měsíců. Statistické hodnocení potvrdilo významně lepší výsledky chemoterapie BEACOPP oproti klasické COPP + ABVD. Mimo období bez selhání léčby (FFTF - freedom from treatment failure) je nyní poprvé prokázáno signifikantně lepší celkové přežití (SV - survival) pro obě terapie BEACOPP oproti COPP + ABVD. Statisticky významný rozdíl SV u eskalovaného BEACOPP oproti bazální variantě není zatím prokázán. Zemřelo celkem 119 (10 %) pacientů zařazených do studie. Zatímco nejčastější příčinou úmrtí ve skupině pacientů léčených chemoterapií COPP + ABVD a BEACOPP baz. je základní onemocnění (8, 7 % a 5 %), ve skupině léčených chemoterapií BEACOPP eskal. je to pouze 1, 7 %. Na akutní toxicitu léčby u této terapie umírá 1, 7 % pacientů, což je méně než ve skupině COPP + ABVD (1, 9 %). Úmrtí na sekundární neoplazie není zatím ve skupině BEACOPP eskal. statisticky významně vyšší než u klasické léčby (1, 9 %, 0, 4 %, 1, 5 %). Výskyt sekundárních malignit je pečlivě sledován. Ve skupině léčené chemoterapií COPP + ABVD se vyskytlo 6 NHL (nehodgkinské lymfomy), 3 solidní tumory (celkem 3, 4 %), ve skupině BEACOPP baz. 4 NHL, 2 AML (akutní myeloidní

leukémie) a 6 solidních tumorů (celkem 2, 6 %), ve skupině BEACOPP eskal. 4 NHL, 8 AML (celkem 2, 6 %). Konečné vyhodnocení studie je plánováno na léto 2001.

Pacienti s **LPHD (lymphocyte predominant Hodgkin's disease) - nodulárním paraganulomem** - jejichž diagnóza je potvrzena referenčním panelem patologů a u kterých je diagnostikováno stadium IA (bez rizikových faktorů), nejsou zařazováni do studie HD 10 (pro počáteční stadia), ale jsou léčeni pouze radioterapií IF 30 Gy. Tato studie je společná s EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Studijní sekretariát DHSG referoval také o právě zahájené **studii recidiv HD R2**. Jedná se o randomizovanou studii organizovanou DHSG ve spolupráci s EORTC a EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). V této studii je testován význam vysokodávkované sekvenční chemoterapie před autologní transplantací periferních kmenových buněk. Po podání 2 cyklů chemoterapie DHAP jsou pacienti randomizováni do ramene pouze s autologní transplantací periferních kmenových buněk (přípravný režim BEAM) nebo do ramene s vysokodávkovanou sekvenční chemoterapií (HD – cyclophosphamid, HD methotrexat, HD etoposid) před podáním přípravného režimu BEAM. Pro mladé pacienty s primárně progredientním nebo opakovaně recidivujícím onemocněním je připravována studie, která bude testovat efektivitu transplantace alogenních krevetvorných buněk: **HDR – Allo**. Pacienti s recidivujícím **nodulárním paraganulomem (LPHD)** jsou léčeni ve studii testující účinnost **monoklonálních protilátek anti CD 20 (Rituximab)**.

Léčba pacientů nad 65 let: z hodnocení studie HD 9 (pacienti randomizovaní mezi COPP + ABVD a bazální BEACOPP) je patrné, že terapie BEACOPP má u těchto pacientů výrazně vyšší akutní hematologickou toxicitu a nebude proto doporučována. Koncept léčby pacientů starších než 65 let se podrobně zpracovává. V terapii Hodgkinovy choroby má stále významnější místo **gemcitabin** (v paliativní terapii progredujících forem a nyní již i v primární léčbě pacientů s pokročilými stadii, významný je rovněž v léčbě pacientů starších).

Významná část zasedání DHSG v listopadu 2000 byla věnována **radioterapii**, zvláště problematice organizačně obtížného „**Restagingpanelu**“ studie HD 12 pro pokročilá stadia nové generace. V této studii se po ukončení chemoterapie provádí restaging. Výsledky RTG a CT dokumentace se posílají do Kolína nad Rýnem, kde panel tvořený radioterapeutem, onkologem a pracovníkem biometrie posuzuje odpověď na terapii a poté rozhodne, zda je možné dodržet rameno randomizace. Studie HD 12 testuje mimo jiné i nezbytnost radioterapie u pokročilých stadií. V případě, že je pacient randomizován v rameni bez radioterapie a reziduum tumoru po léčbě je větší než 1,5 cm, je doporučena radioterapie a vyhotoven její plán. I když je celá tato akce (odesílání dokumentace, zasedání panelu atd.) velmi náročná, radioterapie musí být zahájena do 1 měsíce po ukončení chemoterapie.

Značná pozornost byla věnována **dlouhodobým následkům léčby**, především poruchám fertility a sekundárním malignitám. Podrobně byla vyhodnocena **studie týkající se poruch fertility u žen mladších 40 let**, léčených protokoly 3. generace. Bylo osloveno 605 žen. Např. po intenzivní chemoterapii studie pro pokročilá stadia HD 9 nemá 45 % žen do 30 let věku menstruaci, a 90 % žen po 30. roce věku po COPP + ABVD, 20 % do 30 let věku a 60 % po 30. roce věku po BEACOPP baz. a 60 % žen mladších 30 let a 92 % žen starších 30 let po BEACOPP eskal. Jen 2 % žen po terapii ve studii HD 9 otěhotnělo a porodilo (2 děti po léčbě BEACOPP eskal., 1 dítě po léčbě BEACOPP baz.). I po méně intenzivní terapii intermediárních stadií (studie HD 8: 2x COPP + ABVD + radioterapie) má dítě pouze 9 % pacientek a po léčbě počátečních stadií (studie HD 7: 2x ABVD + radioterapie) má děti 15 % žen, po samotné radioterapii 9 % žen. U dětí narozených po terapii nebyly zjištěny žádné malformace. Většina dotázaných pacientek však udává problémy v sexuálním životě.

Součástí prezentace DHSG byla i **retrospektivní analýza sekundárních neoplazií (akutních myeloidních leukémií/myelodysplastických syndromů a nehodgkinských lymfomů)**. Vyhodnoceno bylo **5 162 pacientů** ze všech studií DHSG (studie HD1 – 9, léčených v letech 1978 - 1998). U těchto pacientů se vyskytlo **46 sekundárních leukémií**. Po terapii ABVD 1 (2 %), po COPP + ABVD 24 (52 %), po COPP/ABV/IMEP 6 (13 %), po BEACOPP baz. 2 (4 %), po BEACOPP eskal. 9 (20 %), po samotné radioterapii 4 (9 %), po kombinované terapii 36 (78 %), po salvage terapii (+ vysokodávkované terapii následované autologní transplantací periferních kmenových buněk) 16 (25 %). Z této retrospektivní studie vyplývá, že sekundární leukémie mají poměrně nízkou incidenci, přibližně polovina pacientů nedostala žádnou terapii, léčba nevede k žádné dlouhodobé remisi. Sekundární myelodysplastické syndromy mají stejně špatnou prognózu.

V retrospektivní analýze byl vyhodnocen také vznik nehodgkinských lymfomů.

Z 5 162 pacientů vznikl **NHL u 51 pacientů** (1%). Ze studie vyplývá: nízká incidence, nutnost referenční patologie při posuzování histologických nálezů, špatná prognóza sekundárních T – NHL, 20 % pacientů po terapii dosáhne dlouhodobé remise, většina časných sekundárních NHL jsou pravděpodobně kompozitní lymfomy.

DHSG prezentuje informace, výsledky, protokoly, různá vyhodnocení na internetové adrese www.kompetenznetz-lymphome.de

Mezinárodní spolupráce: Pro DHSG je charakteristická intenzivní spolupráce s evropskými a mimoevropskými skupinami zabývajícími se léčbou Hodgkinovy choroby. Jednání studijní skupiny se jako každoročně zúčastnili pozorovatelé dalších velkých evropských skupin (EORTC, GELA - Groupe d'études des lym-phomas de l'adulte), kteří tento rok dostali prostor k prezentaci svých výsledků a plánovaných dalších strategií terapií, většinou ve spolupráci s DHSG (komplementární studie ke studií HD 11, HD 12). Na mítinku American Society of Hematology v San Franciscu se konala v prosinci 2000 schůzka „International Task Force on Hodgkin's Disease“, kde bylo významnou skutečností mezinárodní akceptování chemoterapie BEACOPP v léčbě intermediárních a pokročilých stadií (podrobněji viz dále), což je mimořádně významná událost v historii existence a dlouhodobé práce DHSG. Takového výsledku by patrně nemohlo být nikdy dosaženo, kdyby tuto studijní skupinu spolupracující s hematologem a onkologem mnoha zemí nepodporoval entuziasmus jejích lídrů - profesora V. Diehla, profesora A. Engerta, doc. J. Wolfa, Dr. U. Paulusa a dalších.

Ve dnech 22. – 25. 9. 2001 se v Kolíně nad Rýnem bude konat „Fifth International Symposium on Hodgkin's Lymphoma“ organizovaný DHSG.

American Society of Hematology (42 nd Annual Meeting), 12/2000, San Francisco, USA

Jak je výše uvedeno, na tomto velmi významném světovém mítinku Americké hematologické společnosti se konala schůzka „International Task Force on Hodgkin's Disease“, které se účastnily všechny významné světové studijní skupiny. Ústředním tématem setkání byla **strategie léčby pokročilých stadií**. Za standardní strategii léčby je považována stále terapie ABVD. O pozici nového zlatého standardu však soupeří nové strategie léčby, používané od počátku 90. let. V **Evropě** je to chemoterapie německé skupiny BEACOPP, jejíž intenzita je nyní testována ve studii HD 12 (8x BEACOPP eskal. je srovnávána s terapií 4x BEACOPP eskal. + 4x BEACOPP baz., obě tyto terapie s radioterapií - RT nebo bez radioterapie). Komplementární studii k této strategii nyní vytvořila skupina EORTC/GELA (terapie 4 x BEACOPP eskal. + 4 x BEACOPP baz. je srovnávána se standardní léčbou 8x ABVD).

V USA je skupinou ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) testována v randomizované studii terapie Stanford V + RT s klasickou léčbou 8x ABVD + RT (ale jen pro pacienty s IPI 0 – 2, dle Hasenclevera), komplementární studii otevřela skupina SWOG (Southwest Oncology Group), která randomizuje pacienty s IPI 3 – 7 mezi terapií 8x ABVD a terapií 4x ABVD + vysokodávkovanou terapii následovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Chemoterapie ABVD je podávána více než 20 let, proto až

dlouhodobé výsledky tohoto systému studií prokáží, zda intenzifikované terapie BEACOPP eskal. a Stanford V nahradí doposud uznávanou standardní terapii ABVD.

Velká pozornost byla na sympóziu ASH věnována **dlouhodobým následkům léčby** Hodgkinovy choroby, hlavně vzniku solidních tumorů. Solidní tumory se považují především za následky radioterapie (rozsah a dávka záření!). Je pro ně charakteristická dlouhá doba latence (10 a více let). Nejčastější jsou: plicní karcinomy (+ rizikový faktor kouření), karcinomy prsu (u mladých pacientek zářených ve věku do 20 let), melanomy, karcinomy štítné žlázy. Méně časté jsou ostatní druhy solidních nádorů. Trvalé sledování všech pacientů po léčbě Hodgkinovy choroby je proto nezbytné vzhledem k časně **identifikaci sekundárních tumorů**: zvýšené riziko Ca plic, nutnost pravidelných RTG vyšetření plic, nutnost screeningu karcinomu prsu – vlastní vyšetřování, mammografie u pacientek zářených v mladém věku, vyšetření štítné žlázy – karcinomy štítné žlázy, pravidelné vyšetření kůže – melanomy. Je nutné rovněž **sledovat kardiální toxicitu** (vznik kardo-myopatií po antracyklinech, po radioterapii mediastina), **plicní toxicitu** (fibrózy plic – bleomycin, postiradiační pneumonitidy, zvýšený sklon k infekcím), **funkci štítné žlázy** (hypothyreózy, hyperthyreózy), **poruchy fertility** (hormonální substituce, prevence atarapie osteoporózy u žen). Na ASH mítinku tak opět hematologové zdůraznili význam léčby pacientů s Hodgkinovou chorobou v rámci kontrovaných multicentrických studií a soustředění péče o tyto většinou mladé pacienty do velkých center s možností komplexní onkologické péče.

ZPRAVA ZE ZASEDANI PRACOVNI SKUPINY ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH DĚTSKÝCH RADIOTERAPEUTŮ

ŠENEKLOVA Z., ŠLAMPA P.
MASARYKOV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Dětské onkologové z České a Slovenské republiky pracují na vytvoření společných postupů léčby. Myšlenka sjednotit radioterapeutické postupy vznikla na zasedání Česko – Slovenské pediatricko onkologické sekce v listopadu 2000 v Banské Bystrici. Na toto setkání byli pozváni i radioterapeuti zabývající se dětskou radioterapií. Tak vznikla zprvu neformální pracovní skupina dětské radioterapie při pediatricko onkologické sekci onkologických společností obou republik. Na české straně byla tato skupina v rámci POS ČOS později oficiálně ustanovena.

V pondělí 29.1.2001 se na oddělení radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně (MOÚ) uskutečnilo první setkání pracovní skupiny pro dětskou radioterapii. Setkání se zúčastnili zástupci oddělení radiačních onkologií, která se zabývají dětskou radioterapií (FN Praha Motol, MOÚ Brno, Onkologický ústav sv. Alžběty Bratislava, NFDR Banská Bystrica). Byli přítomni i zástupci pediatrických klinických onkologických pracovišť (FN Praha Motol, FDN Brno).

Na schůzce se projednaly a upřesnily indikační kritéria, cílové objemy, celkové dávky a časové rozložení dávek pro jednotlivé dětské malignity. Zejména byly ujednány shodné postupy při ozařování dětských pacientů s maligními diagnózami - neuroblastomy, lymfomy, Ewingovy sarkomy. Používané anglické verze léčebných protokolů byly rozděleny mezi jednotlivé účastníky k vypracování přesných překladů.

Cílem setkání bylo tedy vytvoření českých (slovenských) verzí radioterapeutických částí léčebných protokolů SIOP a UKCCSG pro jednotlivé dětské malignity. Protokoly stanoví postupy plánování a provádění radioterapie. Konečné verze s příslušnými úpravami, na základě předchozích diskusí nad kontroverzními otázkami, budou po vzájemných konzultacích poskytnuty všem participujícím pracovištím. Tak vzniknou doporučené jednotné léčebné protokoly platné pro Českou a Slovenskou republiku.

Na závěr byli všichni jednající seznámeni s novou koncepcí Masarykova onkologického ústavu v Brně. V neformální besedě zazněly názory na problematiku pojišťovacích systémů a financování radioterapie obou států. Setkání bylo zakončeno prohlídkou nově rekonstruovaného oddělení radiační onkologie MOÚ.