

POTŘEBUJEME RADIOTERAPII V LÉČBĚ HODGKINOVY CHOROBY?

RADIOOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE – DO WE NEED IT AT ALL?

FELTL D.

RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA 3.LF UK, FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA.

Souhrn: Úvod: Postavení radioterapie (RT) v léčbě Hodgkinovy choroby prochází v posledních letech rozsáhlou revizí. Dříve suverénní kurativní metoda je dnes chápána spíše jako pouhý doplněk kombinované chemoterapie a objevují se dokonce úvahy, zda se bez ní nelze obejít úplně. Přinášíme souhrn současné pozice radioterapie a perspektivy jejího dalšího vývoje v této indikaci. **Výsledky:** *Časná stadia* – samostatná radioterapie dosahuje excelentních hodnot celkového přežití, ale s poměrně vysokým procentem relapsů. Iniciální krátká chemoterapie s následnou RT je více než plnohodnotnou alternativou. *Intermediární stadia* – po úvodní chemoterapii dosahuje involved-field RT stejných výsledků jako extended-field a proto se jednoznačně preferuje. *Pokročilá stadia* – z hlediska radioterapie nejproblematictější. Kromě ozáření finálního rezidua po chemoterapii je pravděpodobně možno od radioterapie zcela upustit. *Starší pacienti* – prognosticky i léčebně samostatná skupina. Radioterapie zde hraje klíčovou roli pro své krátké trvání a nízkou toxicitu. **Závěr:** S výjimkou pacientů v pokročilém stadiu v kompletní remisi po chemoterapii zůstává radioterapie nepostradatelnou léčebnou modalitou Hodgkinovy choroby.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba – radioterapie – involved-field

Summary: Introduction: The role of radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease has been redefined in recent years. This historically first curative method is nowadays increasingly accepted as a mere complement to combination chemotherapy and some medical oncologists even contemplate about omitting it completely. We summarize the current position of radiotherapy and bring an insight into short-term perspectives. **Results:** *Early stages* – radiotherapy yields excellent overall survival rates, but with relatively high relapse rate. An initial short chemotherapy with involved-field RT is more than an equivalent alternative. *Intermediate stages* – after chemotherapy, involved-field RT shows no difference in both local control and overall survival in comparison with extended-field RT. Thus, the former approach is preferable. *Advanced stages* – the most problematic regarding the indication of radiotherapy. The only doubtless indication is a residual mass after chemotherapy. *Elderly patients* – prognostically and therapeutically separate subgroup. Radiotherapy has got a key role thanks to its short duration and minimal toxicity. **Conclusion:** Radiotherapy remains an important part of the treatment of Hodgkin's disease except some selected advanced-stage patients.

Key words: Hodgkin's disease – radiotherapy – involved field

Úvod

Hodgkinova choroba je poměrně vzácnou malignitou s roční incidencí cca. 1-3 případy na 100 000 obyvatel^{1,2}. Radioterapie (RT) se v její léčbě používá již druhé století a jedná se o historicky první kurativní léčebnou metodu. Za časů ortovoltáže byla aplikace plné kurativní dávky možná pouze na povrchově uložená ložiska – krk, axilly, inguiny. S nástupem megavoltážních zdrojů do klinické praxe však přestalo být dosažení dostatečné hloubkové dávky problémem a radioterapie tak dramaticky změnila prognózu tohoto původně stoprocentně fatálního onemocnění. Paralelně probíhající nástup užívání cytostatik v onkologii prokázal značnou chemosenzitivitu choroby, tehdy nazývané „maligní lymfogranulom“. Až do poloviny 90. let byla pozice obou léčebných modalit naprosto vyrovnaná – u časných stadií dominovala velkoobjemová radioterapie, ve stadiích pokročilejších pak kombinace chemoterapie s radioterapií. Poslední léta jsou však ve znamení velkého rozmachu chemoterapie, rozvoje nových dávkových i časově intenzivních schémat (Stanford V, BEACOPP aj.) a přesunu chemoterapie i do léčby časných stadií. Současně je zřetelný trend ke snižování dávek a zmenšování objemů radioterapie. Tento vývoj bývá často interpretován jako „ústup od radioterapie“ a začínají se objevovat úvahy, zda se bez radioterapie nelze obejít úplně.

Cílem publikace je shrnout současnou pozici radioterapie v léčbě Hodgkinovy choroby při důsledném respektování principů evidence-based medicine. Postavení radioterapie bude pro-

bráno postupně pro časná, intermediární a pokročilá stadia. Ambicí autora není podrobně rozebírat dělení do stadií podle prognostických faktorů, je však poctivě zmínit, že toto dělení není zcela bezproblémové a mezi nejvýznamnějšími studijními skupinami nepanuje úplná shoda. Zcela samostatně jsou pak probráni starší pacienti, protože strategie i taktika jejich léčby se podstatně liší.

Zásadním tématem je rovněž určení rozsahu ozařovaného objemu. Pojem „involved field“ (IF) zná sice každý radioterapeut, ale jeho exaktní definice zůstává nepřekonatelným problémem. Přitom se jedná o problém naprosto klíčový, který v radioterapii nemá u jiné diagnózy v takové míře obdoby – těžko si lze představit, že by se například u bronchogenního karcinomu vedly desetileté debaty o tom, co vlastně ozařovat. Souhrn výsledků konsenzuálních setkání předních radioterapeutů budou proto tvořit podstatnou součást tohoto přehledného článku. Krátce budou zmíněny i méně konfliktní témata z hlediska taktiky radioterapie – výše jednotlivé a celkové dávky. Při dělení do stadií vycházíme z klasifikace Ann Arbor 1971³.

Výsledky

Časná stadia („early“ dle německé DHSG, „early favourable“ dle EORTC)

- *stadia I a II bez rizikových faktorů (B-symptomy, bulk > 5 cm, extranodální postižení, postižení více než 2 skupin uzlin, sedimentace erytrocytů nad 50 mm/hod)*

Po dlouhá léta byla zlatým standardem samostatná radioterapie a vedly se spíše debaty o jejím rozsahu. Původní subtotální nodální ozáření (STNI) začalo ustupovat ve prospěch samostatné mantle-field techniky⁴ a dokonce pouhé involved-field radioterapie^{5,6}. Bylo prokázáno, že ozáření redukovánými objemy sice mírně zhoršuje bezpříznakové období (event-free-survival EFS či freedom-from-treatment-failure FTF), ale nemá vliv na celkové přežití (overall survival OS) a to při podstatně nižší toxicitě léčby^{6,7}. Celkové přežití zůstává na excellentních hodnotách přesahujících 90%. Relapsy po samostatné radioterapii jsou totiž velmi dobře léčitelné konvenční chemoterapií⁸.

Vysoké procento relapsů po samostatné radioterapii⁹⁻¹² vedlo některé skupiny k úvaze, zda by se těmto relapsům nedalo zabránit krátkou indukční chemoterapií s následným ozářením involved-field¹³. Tato hypotéza se potvrdila poprvé v malé italské studii¹⁴, poté ji prokázala rozsáhlá mezinárodní metaanalýza¹⁶ a nyní nově obrovská německá studie HD7 (dosud nepublikovaná data). Procento relapsů v ramenech s kombinovanou léčbou bylo menší než 5%, zatímco v rameni se samostatnou extended-field radioterapií kolem 20%, celkové přežití je stejné. Tento přístup je proto možno považovat za nový standard v léčbě časných stadií Hodgkinovy choroby.

Samostatná chemoterapie byla u časných stadií opakovaně testována, ale její srovnání se samostatnou radioterapií nedopadlo dobře¹⁵, navíc počet pacientů v souborech (většinou retrospektivních) dosahuje maximálně několika desítek¹⁷.

Středně pokročilá stadia („intermediate“ dle DHSG, „early unfavourable“ dle EORTC)

- *stadia I a II s rizikovými faktory, stadium IIB s extranodálním nebo bulky postižením je řazeno mezi pokročilá*

Samostatnou radioterapii je u středně pokročilých stadií možno jednoznačně a definitivně prohlásit na undertreatment¹²⁻¹⁴, u všech pacientů je indikována kombinovaná chemoterapie s následnou radioterapií. Ponecháme-li stranou diskuse o nejvhodnějším schématu chemoterapie, které přesahují rámec tohoto článku, zbývá nám problém velikosti cílového objemu po chemoterapii. Srovnání extended-field a involved-field radioterapii po 4 sériích ABVD neprokázalo žádný signifikantní rozdíl mezi oběma rameny¹³ a můžeme tedy zodpovědně prohlásit, že involved-field techniky jsou plně dostačující pro kontrolu případné reziduální choroby.

Pokusy nahradit kombinovanou léčbu samotnou chemoterapií doposud pokaždé ztroskotaly - studií je málo, soubory čítají vesměs jen pár desítek pacientů a v současné době není samostatná chemoterapie testována v žádné z větších prospektivních randomizovaných studií.

Pokročilá stadia („advanced“ dle DHSG i EORTC)

- *vybraná stadia IIB, stadia III a IV*

Klíčovou úlohu v léčbě pokročilých stadií hraje intenzivní kombinovaná chemoterapie¹⁸⁻²³. Léčebná odpověď pak rozhoduje o dalším postupu - při progresi je pochopitelně namístě záchranná léčba, u parciální remise je jednoznačně indikována radioterapie reziduální populace, sporná je však indikace radioterapie u pacienta v kompletní remisi. Soudilo se, že nejrizikovějšími z hlediska relapsu jsou místa původního bulky postižení a proto se indikovala radioterapie na tyto lokality i u pacienta v kompletní remisi²⁰. Zdá se však, že současná intenzivní chemoterapeutická schemata tento rizikový faktor minimalizují či přímo anulují¹⁹. Některé skupiny (francouzská GELA a EORTC) proto již iniciální bulk nepovažují za indikaci konsolidační radioterapie²⁴, jiné (německá DHSG) uvedený přístup teprve testují (nepublikovaná data). Velmi pravděpodobně se tedy bude úloha radioterapie v léčbě pokročilých stadií Hodgkinovy choroby dále redukovat na ozáření rezidua u pacientů v parciální remisi po chemoterapii.

Starší pacienti („elderly“)

- *většinou pacienti starší 60 let*

Starší pacienti představují ve skupině nemocných s Hodgkinovou chorobou zcela samostatnou podskupinu²⁵, podobně jako pacienti pediatričtí. Tento dříve mnohými vysmívaný přístup dnes zcela převažuje²⁶⁻²⁹. Starší pacienti mají typicky vyšší stadia choroby, méně příznivé histologické subtypy a především podstatně horší toleranci kurativní terapie²⁶⁻²⁹. Z těchto důvodů se dává přednost méně toxické léčbě a zachování přijatelné kvality života i za cenu nižšího procenta kompletních remisí. Radioterapie hraje v léčbě starších pacientů naprosto klíčovou roli právě pro své krátké trvání a nízkou toxicitu. Doporučují se techniky involved-field, ale na rozdíl od mladších pacientů neexistuje optimální léčebná strategie, protože nemáme k dispozici žádné výsledky prospektivních randomizovaných studií. Doposud publikované retrospektivní studie se však vesměs shodují na výše uvedených faktech²⁶⁻³¹. Na tomto místě je nutno vyzdvihnout progresivnost a předvídatost členů bývalého Hodgkinova týmu (Dienstbier/Zámečník), kteří šetrný postup u pacientů nad 60 let věku prosazovali již od počátku existence týmu a současná doba jim dává plně zaprávdu.

Co je involved field?

Dva nejvýznamnější američtí radioterapeuti zabývající se maligními lymfomy, Richard Hoppe ze Stanfordu a Joachim Yahalom z MSKCC v New Yorku, rozeslali v loňském roce třiceti předním klinikám v USA dotazník, v němž byly popsány kasuistiky Hodgkinovy choroby. Vyzvali kolegy ze spolupracujících pracovišť, aby popsali, jaký objem budou ozářovat, tj. co rozumí pod pojmem involved field. Výsledek nepřekvapil - rozptýl v definici involved-field radioterapie byl obrovský (osobní komunikace - nepublikováno). Nelze si namlouvat, že v Evropě je situace lepší, spíše naopak. Proto bylo nutné iniciovat workshopy, které hledaly odpověď na otázku uvedenou jako nadpis tohoto odstavce. Největší z nich se konal 22.9.2001 v rámci „5-th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma“ v Kolíně n.R. Stoprocentní shody dosaženo nebylo, ale byl zaznamenán velký pokrok v chápání pojmu „involved field“ a konsensus zní následovně:

1. Ačkoli se očekával opak, kladou techniky involved field na lékaře paradoxně vyšší nároky než velkoobjemové techniky, protože se jedná o asymetrické objemy s častým a mnohdy velmi komplikovaným vykrytím.
2. Z bodu 1 vyplývá, že by tyto techniky měl plánovat pouze velmi zkušený radiační onkolog dokonale obeznámený se všemi aspekty terapie Hodgkinovy choroby a s původním rozsahem onemocnění před zahájením chemoterapie.
3. Při respektování bodů 1 a 2 je pak možno ozářovat pouze lokality **skutečně postižené** („patologický IF“) a není nadále nutno se držet anatomických struktur a hranic („anatomický IF“).
4. Optimální, ale nikoli nutný, je software pro 3D plánování a možnost multi-leaf kolimace svazku. To však platí v radioterapii obecně.

Dávka, čas, frakcionace

Výše jednotlivé dávky a tím i celková doba léčby jsou relativně nekonfliktními tématy. Časový faktor nehraje v radioterapii Hodgkinovy choroby prakticky žádnou roli - to je fakt známý již přes 30 let³². Jednotlivá dávka je v Evropě tradičně 1,8 - 2 Gy, v USA se někde setkáváme s jednotlivou dávkou 1,5 Gy. Jde o nepodstatný rozdíl vzhledem k vysoké radiosenzitivitě a minimální repopulaci maligních lymfomů. Diskuse ohledně celkové aplikované dávky je podstatně relevantnější. Donedávna se akceptovalo následující schéma:

samostatná radioterapie 36 Gy, v kombinaci s chemoterapií 30 Gy, lokality s bulky postižením 40 Gy. V posledních letech se však ukazuje, že je možné dávku záření dále snižovat bez negativního ovlivnění léčebných výsledků³³.

Pro samostatnou radioterapii nadále platí kurativní dávka 36 Gy za 3,5–4 týdnů za zlatý standard^{4,5,8}. Z průběžných analýz právě končících studií DHSG HD10-12 vyplývá, že po chemoterapii dostačuje na místa původního bulku 30 Gy stejně jako na finální reziduum (u pokročilých stadií bude pravděpodobně možno zcela vynechat ozáření původního bulku). U časných a intermediárních stadií se dokonce testovalo snížení dávky až na 20 Gy, běžných v terapii pediatrické Hodgkinovy choroby³⁴, ale na zhodnocení tohoto snad až příliš odvážného experimentu si budeme muset ještě minimálně tři roky počkat.

Závěr

Rekapitulace současného postavení radioterapie v léčbě Hodgkinovy choroby a její doporučené užití mimo klinické studie:

Časná stadia

- iniciální krátká chemoterapie + involved-field RT 30 Gy, nebo
- samostatná radioterapie mantle (nebo obrácené Y) 36 Gy

Intermediární stadia

- iniciální chemoterapie + involved-field RT 30 Gy

Pokročilá stadia

- intenzivní chemoterapie + RT reziduální choroby 30 Gy

Literatura

1. Salar A., Fernandez de Sevilla A., Romagosa V. *et al.* Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol.* 1997 Oct;59(4):231-7.
2. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the US. *Cancer.* 1987 Dec 1;60(11):2841-7.
3. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging of Hodgkin's disease (Ann Arbor). *Cancer Res.* 1971 Nov;31(11):1869-70.
4. Backstrand KH, Ng AK, Takvorian KV *et al.* Results of a prospective trial of mantle irradiation alone for selected patients with early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):736-41.
5. Mendelhall NP. The role of radiation in the management of Hodgkin's disease: an update. *Cancer Invest.* 1999;17(1):47-55.
6. Horwitz SM, Horning SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol.* 2000 Jul;7(4):235-40.
7. Vlachaki MT, Ha CS, Hagemester FB *et al.* Long-term outcome of treatment for Ann Arbor stage I Hodgkin's disease: patterns of failure, late toxicity and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Oct 1;39(3):609-16.
8. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer.* 1997 May;33(6):848-53.
9. Zinzani PL, Barbieri E, Gherlinzoni F, *et al.* Radiotherapy in early stage Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1994 Apr;13(3-4):285-9.
10. Barton M, Boyages J, Crennan E, *et al.* Radiation therapy for early stage Hodgkin's disease: Australasian patterns of care. Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 15;31(2):227-36.
11. O'Brien PC, Roos DE, Willson K. Radiotherapy alone for early stage Hodgkin's disease: a 16 year experience at the Royal Adelaide hospital. *Australas Radiol.* 1994 Nov;38(4):305-9.
12. Glimelius B, Kalkner M, Engblad G. *et al.* Treatment of early and intermediate stages of supradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Swedish National Care Programme experience. Swedish Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1994 Nov;5(9):809-16.
13. Josting A., Diehl V. Early-stage Hodgkin's disease. *Curr Oncol Rep* 3(3): 279-84, 2001.
14. Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, *et al.* Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. *Ann Oncol.* 1994;5 Suppl 2:101-6.
15. Biti GP, Cimino G, Cartoni C, *et al.* Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol.* 1992 Mar;10(3):378-82.
16. Specht L, Gray RG, Clarke MJ. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998 Mar;16(3):830-43.
17. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, Apreza-Molina MG. Chemotherapy alone may be an efficient alternative in the treatment of early stage Hodgkin's disease if optimal radiotherapy is not available. *Leuk Lymphoma.* 1997 Sep;27(1-2):179-83.
18. Horwitz SM, Horning SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol.* 2000 Jul;7(4):235-40.
19. Carde P, Cavalli F, Deihl V, Franklin J: Treatment of advanced Hodgkin's disease: is there a standard therapy? *The Hematology Journal* 2000;1:282-290.
20. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, *et al.* Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):630-7.
21. Hancock BW, Gregory WM, Cullen MH, *et al.* ChlVPP alternating with PABIOE is superior to PABIOE alone in the initial treatment of advanced Hodgkin's disease: results of a British National Lymphoma Investigation/Central Lymphoma Group randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 2001 May 18;84(10):1293-300.
22. Marková J., Kočová J., Malinová B., Střiteský J., Feltl D., Diehl V.: Léčba Hodgkinovy choroby podle protokolu Německé studijní skupiny. Naše zkušenosti a výsledky. *Vnitřní lékařství* 2000;46(4):225-231.
23. Marková J., Kočová J., Malinová B., Střiteský J., Feltl D., Diehl V.: Význam intenzity dávky chemoterapie v léčbě pokročilých stadií Hodgkinovy choroby. *Klinická onkologie* 2000;13(2):62-65.
24. Brice P, Colin P, Berger F, *et al.* Advanced Hodgkin disease with large mediastinal involvement can be treated with eight cycles of chemotherapy alone after a major response to six cycles of chemotherapy: a study of 82 patients from the Groupes d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *Cancer.* 2001 Aug 1;92(3):453-9.
25. Clarke CA, Glaser SL, Pheh AW. Age-specific survival after Hodgkin's disease in a population-based cohort (United States). *Cancer Causes Control.* 2001 Nov;12(9):803-12.
26. Greil R.: Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasias in the elderly. Part II: Hodgkin's disease. *Oncology* 1998, 55:265-275.
27. Walker A, Schoenfeld ER, Lowman JT, Mettlin JT, MacMillan J, Grufferman S: Survival of the older patient compared with the younger patient with Hodgkin's disease. Influence of histologic type, staging and treatment. *Cancer* 1990, 65:1635-1640.
28. Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB: Hodgkin's disease in the elderly. *Cancer* 1992, 70:830-834.
29. Guinee VF, Giacco GG, Durand M, van der Blink JW, Gustavsson A, McVie JG, Zewuster R, Dische S, Fahey T, Lane W: The prognosis of Hodgkin's disease in older adults. *J Clin Oncol* 1991, 9:947-953.
30. Eghbali H, Hoerni-Simon G, de Mascarel I, Durand M, Chauvergne J, Hoerni B: Hodgkin's disease in the elderly: A series of 30 patients aged older than 70 years. *Cancer* 1984, 53:2191-2193.
31. Feltl D., Vitek P., Zámečník J.: Hodgkinova choroba u starších pacientů – méně znamená více. *Klinická onkologie* 2000;13(3):88-91.
32. Landberg T, Forslo H. Radiosensitivity of mediastinal lymphomas in Hodgkin's disease treated with split-course radiotherapy. A retrospective study. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1970 Jun;9(3):177-89.
33. Duehmke E, Franklin J, Pfreudschuh M, *et al.* Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 1;19(11):2905-14.
34. Hamilton VM, Norris C, Bunin N, *et al.* Cyclophosphamide-based, seven-drug hybrid and low-dose involved field radiation for the treatment of childhood and adolescent Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Feb;23(2):84-8.