

VÝZKUM A LÉČBA HODGKINOVY CHOROBY. ZPRÁVA Z PRACOVNÍHO SETKÁNÍ NĚMECKÉ STUDIJNÍ SKUPINY, KOLÍN NAD RÝNEM, ČERVEN 1999.

MARKOVÁ J.
FN – Praha-Královské Vinohady

Ve dnech 24. - 26. června 1999 se konalo v Kolíně nad Rýnem pracovní setkání Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG). Tato skupina oslavila minulý rok již 20. výročí své existence. Během této doby vytvořila čtyři generace propektivních randomizovaných studií primární léčby Hodgkinovy choroby (HD), do kterých bylo randomizováno již téměř 7000 pacientů. 06/99 se studií 4. generace účastnilo 351 center z Německa, Švýcarska, Rakouska, Lucemburska a České republiky (38 universit, 262 nemocnic, 67 privátních praxí). V průměru přibývá v poslední době každý týden jedno nové centrum. Během posledního roku bylo do těchto nových studií randomizováno více než 900 pacientů.

Studijní setkání bylo 24. 6. zahájeno **radioterapeutickým seminářem**, kde bylo znovu hovořeno o konceptu radioterapie nových studií 4. generace. Byly probírány zvláště detaily a organizace radioterapie studií počátečních (HD 10) a intermediárních stadií (HD 11). K zhotovování plánů radioterapie pro tyto studie je pro větší přesnost vyžadována CT dokumentace iničiálního stagingu pacientů. Pro studii HD12 (pokročilá stadia) byl vytvořen tzv. panel pro restaging po skončené chemoterapii, kam je zasílána veškerá CT i RTG dokumentace pacienta k posouzení nutnosti radioterapie bez ohledu na randomizaci (studie má 2 experimentální ramena bez radioterapie - viz dále).

Večer, před vlastním zahájením pracovního setkání DHSG se konala schůzka **studijní komise**, kde byly v úzkém kruhu diskutovány hlavní problémy celé skupiny.

Vlastní pracovní setkání začínalo 25. 6. V první části byly hodnoceny výsledky studií 3. generace - **HD7, HD8, HD9 - ukončené počátkem r. 1998. Studie HD7 (počáteční stadia):** 622 randomizovaných pacientů do dvou ramen, srovnávacích samotnou radioterapii extended field (EF) s kombinovanou léčbou, kde radioterapii EF byla předsunuta chemoterapie 2x ABVD. 25 % pacientů léčených jen radioterapií recidivuje. Studie prokázala, že tato chemoterapie významně redukuje vznik recidiv, rozdíl je patrný zvláště u pacientů s histologickou diagnózou smíšené celularity. Tento histologický typ má sklon k diseminovnému abdominálnímu postižení. Je považován za rizikový faktor pozitivivity explorativní laparotomie (výsledek studií 2. generace DHSG). **Studie HD8 (intermediární stadia):** 1135 pacientů, studie řešila otázku, zda lze redukovat radioterapii EF na IF (involved field) po chemoterapii 2x COPP + ABVD. Nebyl zjištěn rozdíl ve výsledcích léčby obou ramen. Redukci velikosti ozařovaného pole došlo však k významnému snížení vedlejších účinků radioterapie. **Studie HD9 (pokročilá stadia):** 1313 pacientů, trojramenná studie, srovnávala standardní chemoterapii COPP + ABVD (A) s chemoterapií BEACOPP v bazální (B) a eskalované formě (C). Při hodnocení v tomto roce byly potvrzeny výsledky minulých hodnocení: lepší výsledky chemoterapie eskal. BEACOPP - FTF (freedom from treatment failure) A < B < C, SV (survival) A < B = C. V rameni C je pouze 1% úmrtí na HD, je zde málo progresí onemocnění a časných relapsů, tedy je efektivní právě u pacientů, kteří mají jinak špatnou prognózu.

zu. Výsledky této studie jsou hojně diskutované na mezinárodních fórech, zvláště pro nebezpečí vzniku sekundárních malignit. Bylo uvedeno, že po léčbě recidiv (až 30 % pacientů ramene A recidivuje během 1 roku) je leukemogenní riziko též vysoké. Pravděpodobně po určité době bude počet sek. leukémií stejný v obou skupinách. Leukémie vznikají za 2 - 10 let po chemoterapii, časně indukované - již po 2 letech jsou po etoposidu, později se objevují leukémie indukované cyclophosphamidem. Chemoterapie BEACOPP má lepší výsledky než COPP + ABVD i u pacientů ve věku 50 - 65 let. U pacientů starších než 65 let jsou výsledky stejné. V současné době je chemoterapie BEACOPP adoptovaná EORTC skupinou pro léčbu intermediárních stadií, skupina GELA připravuje studii pro pokročilá stadia srovnávací chemoterapii 4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. s ABVD a italská skupina vedena prof. Giannim studii, která srovnává chemoterapii 2x BEACOPP esk. + 6x BEACOPP baz. je ABVD. DHSG považuje konfrontaci BEACOPP s ABVD za důležitou, určité obavy má však z toho, že pro srovnávací studii není používán originální eskalovaný BEACOPP(8x). Pozornost byla věnována také **ekonomickým otázkám**. Jsou srovnávány náklady na chemoterapii BEACOPP s náklady na COPP + ABVD a léčbu recidiv u těchto pacientů. V SRN je cena terapie BEACOPP eskal. asi 35. 000 DM.

Setkání pokračovalo zprávou o nyní **aktuálních studiích 4. generace primární léčby**. Bylo zahájeno krátkým sdělením patologa z centra referenční patologie studie: při vzniku recidivy je nutná vždy histologická verifikace (mnohdy jde o NHL). Znovu byla probírána problematika současných studií, kladen důraz na přesnost diagnostiky. Je požadováno spirální CT, ve vrstvách ne více než 1 cm s dostatečným množstvím kontrastu, vyšetření tzv. plicního okna, kvalitní dokumentace CT náleží. **Současné studie primární léčby HD - 4. generace DHSG:** jsou zaměřené na minimalizaci toxicity (akutní a především dlouhodobé: kardiotoxicity, plicní toxicity, poruch fertility a vzniku sekundárních malignit) při zachování efektu léčby. Viz tabulka.

Dále bylo referováno o nově připravovaných studiích: **Diagnostika reziduální HD pomocí PET (pozitronové emisní tomografie):** je prováděna u pacientů studie HD 12, kde po skončené terapii je reziduální tumor větší než 2 cm. Nálezy

4. generace studijních protokolů primární léčby HD (DHSG)

rameno	HD10 I, II bez RF	HD11 I, IIA s RF a-d IIB s RF c,d	HD12 IIB s RF a, b, III a IV
A standard	4x ABVD + 30 Gy IF	4x ABVD + 30 Gy IF	8x BEACOPP esk. + 30 Gy bulk, rez. tu
B	4x ABVD + 20 Gy IF	4x ABVD + 20 Gy IF	8x BEACOPP esk. 0 Gy
C	2x ABVD + 30 Gy IF	4x BEACOPP +30 Gy IF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. + 30 Gy bulk, rez. tu
D	2x ABVD + 20 Gy IF	4x BEACOPP + 20 Gy IF	4x BEACOPP esk. + 4x BEACOPP baz. 0 Gy

Rizikové faktory (RF):

- velký mediastinální tumor
- extranodální postižení
- vysoká FW (> 30 mm/h u B, > 50 mm/h u A)
- 3 a více skupin lymfatických uzlin

PET se srovnávají s nálezy CT, pozitivní nález se musí histologicky verifikovat. Standardem je však stále vyšetření pomocí CT. PET někdy pomůže rozlišit mezi aktivní a neaktivní tkání. Je to však velmi drahé vyšetření. V USA je spíše používána galiová scintigrafie. **Studie BEACOPP - EPO:** studie, ve které je používán erythropoetin alfa u pacientů léčených chemoterapií BEACOPP eskal. s cílem redukovat počet transfuzí a tím i riziko virových hepatitid. 90 % žen a 70 % mužů má v průběhu této chemoterapie anémii (tedy v průměru 68 % pacientů), která vyžaduje substituci transfuzemi erytrocytární masou. Jedná se o dvojité slepou, randomizovanou, multicentrickou studii, ve které bude placebo nebo erythropoetin (10.000 I.E. 3x týdně s. c.) aplikován maximálně 32 týdnů. Do studie mají být randomizováni pacienti mimo studii HD12.

Další část programu byla věnována **problematice léčby recidiv onemocnění.**

Prof. Schmitz referoval o výsledcích **studie HDR1:** do této studie bylo v období 2/97 do 9/97 randomizováno 148 pacientů. (4x DEXA - BEAM - konvenční salvage terapie versus 2x DEXA - BEAM + HDT následovaná ASCT). Průměrná doba sledování pacientů je 33 měsíců. FFTF je u chemosenzitivních pacientů signifikantně lepší v rameni s transplantací, SV - není rozdíl mezi oběma typy léčby. Horší prognózu mají pacienti s časným relapsem a mnohočetnými relapsy.

Dále bylo referováno o současných studiích recidiv: **Studie DHAP:** mimo SRN se studie účastní některá centra v Anglii, Lucembursku a ve Francii. Po chemoterapii 2x DHAP (+ G-CSF od 3. dne) podané ve 14 denních intervalech, následuje vysokodávkovaná sekvenční chemoterapie HSCT + ASCT + radioterapie reziduálních tumorů. Bylo konstatováno, že zatím není zkušenost s léčbou relapsů po BEACOPP eskal. Relaps po BEACOPP baz. má horší prognózu než po COPP + ABVD. Další studie - **MIFAP (s fludarabinem)** je používaná spíše v nových spolkových zemích (Chemnitz). **Gemcitabinová studie:** pro pacienty s mnohočetnými relapsy. Účinná, dobře tolerovaná, ale spíše **paliativní terapie**, kterou je možno podávat ambulantně s nadějí na 40% odpověď (Gemcitabin 1250 mg /m² d1, 8, 15 i.v., Dexamethazon 8 mg/m² p. o. d 1, 2, 8, 9, 15, 16 (opak. d 29). Po dvou cyklech této terapie restaging, při efektu se v této léčbě pokračuje do relapsu onemocnění ev. dosažení CR. Průměrně byly podány 4 cykly, ale až 11. **Alogenní transplantace (EBMT):** u pacientů do 60, let refrakterních na léčbu, u pac. s časnými relapsy s HLA identickým dárce. 2x DEXA - BEAM + BEAM + allo SCT. Přípravný režim CPA + TBI, ev. BU - CY jsou příliš toxické u HD, proto bude požit mírnější BEAM, předpokládá se využití GvHL efektu. Do studie má být zařazeno celkem 80 pac. z různých zemí.

26. 6. pokračovalo setkání zprávou o **poruchách fertility** po chemoterapii u pacientů po chemoterapii HD ve studiích HD1-9 DHS. **Azoosperie** se vyskytuje ve 100 % po chemoterapii COPP, ve 33% po chemoterapii ABVD, v 87 % po COPP + ABVD, ve 100 % po BEACOPP eskal. i baz. Pacientky výše jmenovaných studií porodily 200 dětí. U žen je infertilita reversibilní, u mužů po BEACOPP a COPP + ABVD ireverzibilní. Dále bylo referováno o způsobech dalšího **sledování dlouhodobé toxicity v nových studiích** (LENT - SOMA). Pozornost je věnována též studiu **životní kvality** pacientů. Diskutovány byly též **indikace jaterní biopsie** u pac. léčených v nových studiích. U pokročilých stadií (HD12) se biopsie jater neprovádí. Indikovaná je jen ve studii HD10 a 11 u pacientů starších 45 let bez mediastinálního postižení, u pac., kteří mají pouze infradiagnostické postižení a u pacientů, u kterých je ALP o 25 % vyšší. U těchto pacientů je riziko postižení jater

až 30x vyšší než u ostatních. Toto vyplynulo ze studií 1. a 2. generace DHS, ve kterých byla obligátně prováděna explorativní laparotomie.

Členové výzkumného laboratorního týmu DHS referovali dále o **novinkách v oblasti patogenese HD:** z řezů formolem nefixovaných čerstvých preparátů uzlin postižených HD jsou pomocí mikromanipulace skleněnými kapilárami získávány jednotlivé H - RS buňky. Na těchto jednotlivých buňkách je pak prováděno molekulárně biologické vyšetření. Takto byl prokázán monoklonální rearrangement imunoglobulinových (Ig) genů a tím jejich B - buněčný původ z folikulárních zárodečných center lymfatických uzlin. Tyto buňky zde unikají apoptóze - pravděpodobně mechanismem poskytujícím záchranu před buněčnou smrtí je EB virus. Toto jsou současné představy vzniku H - RS buněk. NHL buňky a H - RS buňky mohou mít společné prekurzory, což vysvětluje vznik kombinovaných lymfomů (buňky jsou vystaveny různým transformujícím podnětům). L α H buňky - pocházejí též z B buněk zárodečných center folikulů lymfatických uzlin byl na nich prokázán rearrangement Ig genů, molekulárně biologická analýza však ukazuje jejich odlišnost od H - RS buněk (též imunohistochemie je odlišná - CD20+, H- RS b. mají CD30+, CD15+ a CD20 -). Rearrangement Ig genů může mít význam jako klonální marker při detekci H - RS buněk v různých tkáních a detekci MRD. Specifický rearrangement Ig genů pro HD však nebyl prokázán.

Posledním bodem programu byla **další strategie léčby léčby paraganulomu (LPHD - lymphocyte - predominant HD) v časných stadiích.** Tento histologický typ se vyskytuje v 5% případů HD. 60 - 70 % těchto pacientů je diagnostikováno ve stadiu IA, z nich přežívá více než 10 let 90%. Umírají spíše na dlouhodobé následky terapie (plicní a kardiální toxicita, sekundární malignity). U některých z nich vznikají však NHL. Ve velké mezinárodní studii ETLF - LPHD (European Task Force on Lymphoma - Project on LPHD) bylo zjištěno, že pacienti s recidivami LPHD déle přežívají než recidivující pacienti s ostatními histologickými typy. Recidivy jsou většinou v periferních uzlinách, nepostihují slezinu, nemají extranodální postižení. Za 15 let mají někteří i 7 relapsů. Byly zde citovány některé studie dokládající dobrou prognózu pacientů ve stadiu IA, kteří nebyli léčeni vůbec nebo pouze chirurgicky. Někteří z nich po letech progredovali (často opakovaně) a léčbou bylo dosaženo vždy CR. U některých se vyskytl NHL. Nyní připravovaná **mezinárodní studie pro pacienty s LPHD stadium IA** (předpokládá se 100 pacientů, trvání studie 4 roky - z DHS asi 10 pac./rok). Diskutovány jsou následující strategie: IF radioterapie nebo „watch-and-wait“. Přednosti těchto postupů: absence ev. snížení akutní a dlouhodobé toxicity terapie, nezměněná kvalita života. Nedostatky: je nutná přesná diagnostika k vyloučení abdominálního postižení (stadium III a IV - má většinou stejně špatnou prognózu jako ostatní HD), časté kontroly, riziko vzniku NHL. Pro pacienty s **CD20 pozitivními recidivami LPHD je nyní iniciovaná studie s Rituximabem.**

Závěr:

Osobnost vedoucího DHS, prof. Dr. Volkera Diehla, jeho nevyčerpatelný entuziazmus, který přenáší na své spolupracovníky, příjemné prostředí vznešeného Maternushaus (kongresové centrum arcibiskupství) s výborným gastrocnomickým servisem v blízkosti impozantní gotické katedrály Dómu na břehu Rýna, umocňovaly pozitivní hodnocení obrovské práce této významné studijní skupiny Hodgkinovy choroby.