

VÝZNAM INTENZITY DÁVKY CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ POKROČILÝCH STADIÍ HODGKINOVY CHOROBY

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY DOSE INTENSITY IN THE TREATMENT OF ADVANCED - STAGE HODGKIN'S DISEASE

MARKOVÁ J.,¹ KOČOVÁ J.,¹ MALINOVÁ B.,² STRÍTESKÝ J.,³ FELTL D.,⁴ DIEHL V.⁵

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

² RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

³ ÚSTAV PATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

⁴ ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE, PRAHA

⁵ KLINIK I FÜR INNERE MEDIZIN DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN

Souhrn: Východiska: Výsledky léčby pokročilých stadií Hodgkinovy choroby (HD) jsou stále neuspokojivé. Po dosud standardní chemoterapii COPP/ABVD ± radioterapii přežívá 5 až 10 let pouze 50 - 60 % pacientů.

Typ studie a soubor: Četné retrospektivní analýzy ukazují, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby. Toto testuje Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) ve velké randomizované studii HD9, kde jsou srovnávány chemoterapie BEACOPP (bazální - rameno B a intenzifikovaná forma - rameno C) se standardní chemoterapií COPP/ABVD - rameno A.

Metody a výsledky: Hodnocení studie HD9 - 02/99: hodnoceno 1070 pacientů (A = 262, B = 405, C = 403). Kompletní remise (CR) po skončení terapie: rameno C - 96 %, B - 88 %, A - 83 %. Progrese do 3 měsíců po skončení terapie: C - 2 %, B - 8 %, A - 12 % ($p < 0.05$). Freedom from Treatment Failure (FFTF) - signifikantně lepší výsledky C > A, C > B a B > A. Hodnoty SV (survival) při mediánu sledování 28 měsíců signifikantně lepší C > A, B > A, nesignifikantní B = C.

Naše výsledky: V letech 1995 - 1998 bylo ve FNKV Praha léčeno 35 pacientů podle protokolu HD9 (20 randomizovaných). A - 5 pac. (2 zemřeli, jeden v CR na jiné onemocnění, jedna pac. na progresi HD. B - 11 pac. (3 pac. progrese, dva z nich zemřeli), C - 19 pac. (1 pac. zemřel na sekundární neoplázii - generalizovanou histiocytózu). Medián sledování je 23 měsíců.

Závěry: BEACOPP stupňovaný má lepší hodnoty FFTF než bazální forma a COPP/ABVD (důsledek sníženého procenta progresí onemocnění a časných relapsů). Akutní hematologická toxicita je značná, ale zvladatelná. BEACOPP redukuje význam prognostických faktorů.

Klíčová slova: BEACOPP - chemoterapie - Hodgkinova choroba

Summary: Background: The results of treatment of advanced stages of Hodgkin's disease have been unsatisfactory up to now. Following the present standard therapy COPP/ABVD ± radiotherapy, only 50 - 60 % patients survive for 5 to 10 years. Design and subjects: Many retrospective analyses have shown the intensity of the dose to be correlated with the outcome of the therapy. This is being tested by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) in a large randomized trial HD9 which compares the BEACOPP regimen (basal form - arm B, and escalated form - arm C) with the standard chemotherapy COPP/ABVD - arm A. Methods and Results: HD9 interim analysis 02/99: 1070 patients were subjected to evaluation (A = 262, B = 405, C = 403). Complete remission (CR) after the end of therapy: arm C 96 %, arm B 88 %, arm A 83 %. Progressive disease up to 3 months after therapy: C 2 %, B 8 %, A 12 % ($p < 0.05$). FFTF (Freedom from Treatment Failure) reveals significantly better results C > A, C > B and B > A. Under a 28-month median observation time, no significant difference has been found in the SV (survival) values B = C, but signif. C > A and B > A.

Our own results: 1995 - 1998, 35 patients FNKV Prague underwent treatment according to protocol HD9 (20 randomized). Arm A - 5 patients (2 died, one patient due to another ailment, one patient due to progression). Arm B - 11 patients (3 underwent progression, 2 died). Arm C - 19 patients (one patient died of generalised histiocytosis). Median observation time is 23 months. Conclusions: The escalated BEACOPP regimen reveals better FFTF values as compared with the basal form and COPP/ABVD (a result of the decreased percentage of progressive disease and early relapse). Acute toxicity is considerable, but manageable. The BEACOPP regimen reduces the importance of prognostic factors.

Key words: BEACOPP - chemotherapy - Hodgkin's disease

Úvod

Výsledky léčby pacientů s pokročilými stadii Hodgkinovy choroby (HD) jsou i dnes, zvláště ve srovnání s časnými a intermediárními stadii, neuspokojivé. Ačkoliv v průběhu 60. a 70. let zavedením chemoterapie M(C)OPP a ABVD došlo k výraznému zlepšení prognózy těchto pacientů (1, 2, 3, 4, 12), v dalších letech se nic podstatně nezměnilo (22). Asi 40 % pacientů v pokročilých stadiích je primárně refrakterních a progresují nebo relabují. Prognóza těchto pacientů je dále velmi špat-

ná a většina z nich umírá na základní onemocnění (14, 16, 19, 26, 27). V posledních letech jsou některými skupinami zkoušeny nové strategie.

Stanford V je časově intenzifikované schéma (12 týdnů), kombinuje 7 cytostatik, obsahuje redukovanou kumulativní dávku doxorubicinu a bleomycinu. Výsledky této terapie jsou zatím velmi dobré - bylo hodnoceno 121 pacientů, medián sledování 4,5 roku, celkové přežití SV (survival) je 95 %, přežití bez selhání léčby - FFS (Failure free Survival) je 89 % (15, 17).

Další významnou skupinou zabývající se tímto problémem je **Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG)**, řízená Univerzitou v Kolíně nad Rýnem, v čele s prof. Dr. Volkerem Diehlem.

Oddělení klinické hematologie, Radioterapeutická a onkologická klinika a Ústav patologie FNKV Praha se od počátku roku 1995 účastní spolu s dalšími více než 350 centry z Německa, Rakouska, Švýcarska, Itálie, Skandinávie a ČR prospektivních multicentrických randomizovaných studií DHSG pro primární léčbu HD (20). Podle těchto protokolů bylo ve FN KV léčeno celkem 73 pacientů, z toho 54 podle 3. generace protokolů (studie HD7, HD8, HD9) (6), 2 pacienti byli zařazeni do studie recidiv HDR1 a 17 pacientů bylo randomizováno během posledního roku do nové, 4. generace studií DHSG (studie HD10, HD11, HD12), (11).

Cíl práce, metody

Četné retrospektivní analýzy ukazují, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby (5, 18). Proto trojramenná studie pro pokročilá stadia HD 9 (3. generace protokolů DHSG) - viz obr. 1 - testovala, zda přidáním dalšího cytostatika (etoposidu) a časovou intenzifikací (rameno B - BEACOPP bazální) nebo intenzifikací času a dávky (rameno C - BEACOPP stupňovaný) bylo dosaženo lepších výsledků než chemoterapií COPP/ABVD (rameno A), dosud považovanou za „zlatý standard“ (6) - viz obr. 2. Studie byla prováděna v době od 1. 2. 1993 do 31. 3. 98. Bylo do ní randomizováno celkem 1313 pacientů (10).

Podle protokolu této studie bylo ve FN Královské Vinohrady Praha (1995 - 1998) léčeno 35 pacientů (z toho 20 randomizovaných DHSG). Histologická diagnóza všech těchto pacientů byla verifikována v centrech referenční patologie studie v SRN (Hannover, Würzburg). Radioterapie probíhala podle ozařovacích plánů faxovaných z centra referenční radioterapie, kam byly odesílány verifikační snímky pacientů.

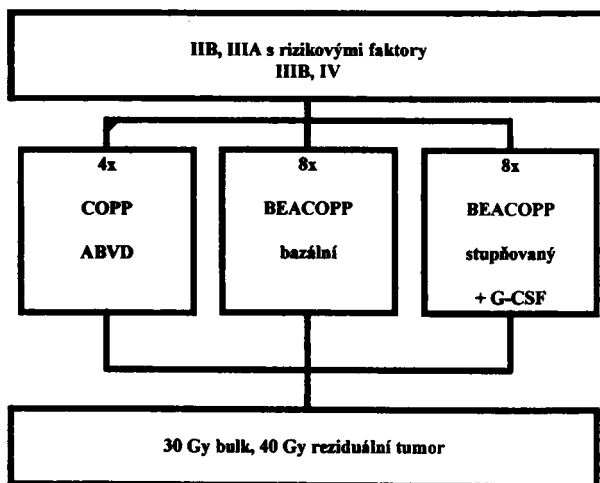
Výsledky

Po prvním hodnocení studie 9/96 (hodnoceno rameno B + C proti rameni A), byla zastavena randomizace do standardního ramene A pro lepší výsledky chemoterapie BEACOPP. Další hodnocení studie 04/97 tyto výsledky potvrdilo (8, 9). Poslední hodnocení studie 02/99, kdy bylo hodnoceno 1070 pacientů randomizovaných před 1. 11. 1997 (A = 262, B = 405, C = 403), prokázalo signifikantně lepší výsledky ramene C (stupňovaný BEACOPP). Viz obr. 3, (10).

Po skončení celé terapie, tedy chemoterapie a radioterapie, byla diagnostikována kompletní remise (CR) u 96 % pacientů ramene C, 88 % ramene B a 83 % ramene A. Přednost ramene C se projevuje nejvýrazněji v nízkém procentu progresí - hodnoceno 3 měsíce po skončené terapii. Procento progresí je signifikantně nižší ($p < 0.05$) v rameni C než v rameni B. Rameno A 12 %, rameno B 8 %, rameno C 2 % (10) - viz obr. 4. Tento trend je patrný i v hodnotách FTF (Freedom from Treatment Failure - období bez selhání léčby). Při mediánu sledování 28 měsíců jsou signifikantně lepší výsledky ramene C proti rameni A a rameni B ($C > A$, $C > B$), a ramene B proti rameni A ($B > A$), (10).

SV (survival - celkové přežití): hodnoty SV zatím nejsou signifikantní ve srovnání ramene C proti rameni B ($C = B$), ale jsou již signifikantně lepší ve srovnání ramene C proti rameni A a ramene B proti A ($C > A$, $B > A$). Vzhledem k malému počtu progresí v rameni C je nepravděpodobné, že i při pesimistických odhadech počtu sekundárních leukémií a nutnosti salvage terapie bude hodnota SV horší než v rameni A (10). **Příčiny úmrtí:** viz obr. 5. V tomto souboru zemřelo celkem 90 pacientů. V rameni A a rameni B je nejčastější příčinou úmrtí základní onemocnění, v rameni C je častější úmrtí na akutní toxicitu léčby než na HD. V rameni C zemřeli doposud jen 4 pacienti na HD. Přes intenzivní terapii v rameni C není počet úmrtí na toxicitu primární léčby větší než v rameni A.

① Schéma studie HD9 + rizikové faktory



Rizikové faktory:

- velký mediastinální tumor
- masivní postižení sleziny
- extranodální postižení
- vysoká sedimentace (30 mm/1h u B, 50 mm/1h u A)
- 3 a více oblastí lymfatických uzlin

② Chemoterapie BEACOPP stupňovaný, BEACOPP bazální a COPP + ABVD

chemoterapie	BEACOPP stupňovaný	BEACOPP bazální	COPP + ABVD
Bleomycin	10 mg/m ² , iv, d 8	10 mg/m ² , iv, d 8	10 mg/m ² , iv, d 29+43
Etoposid	200 mg/m ² , iv, d 1-3	100 mg/m ² , iv, d 1-3	
Doxorubicin	35 mg/m ² , iv, d 1	25 mg/m ² , iv, d 1	25 mg/m ² , iv, d 29+43
Cyclophosph	1250 mg/m ² , iv, d 1	650 mg/m ² , iv, d 1	650 mg/m ² , iv, d 1+8
Vincristin	1.4 mg/m ² , iv, d 8	1.4 mg/m ² , iv, d 8	1.4 mg/m ² , iv, d 1+8
Procarbazon	100mg/m ² , po, d 1-7	100 mg/m ² , po, d 1-7	100 mg/m ² , po, d 1-14
Prednison	40 mg/m ² , po, d 1-14	40 mg/m ² , po, d 1-14	40 mg/m ² , po, d 1-14
Vinblastin			6 mg/m ² , iv, d 29+43
Dacarbazin			375 mg/m ² , iv, d 29+43
G - CSF	s. c. d 9, 300 µg < 75 kg 480 µg > 75 kg		
opakování	den 22	den 22	den 57

③ Počty pacientů - hodnocení studie HD9 (DHSG 2/99)

Randomizovaných celkem (do 03/1998)	n = 1313
Vyhodnocených (random. před 1. 11. 1997)	n = 1070
Rameno A COPP + ABVD	n = 262
Rameno B BEACOPP baz.	n = 405
Rameno C BEACOPP stupň.	n = 403

④ Výsledky léčby studie HD9: CR, progresse (DHSG 2/99)

	Rameno A	Rameno B	Rameno C
CR po skončení th	83 %	88 %	96 %
Progrese do 3 m od skončení th	12 %	8 %	2 %

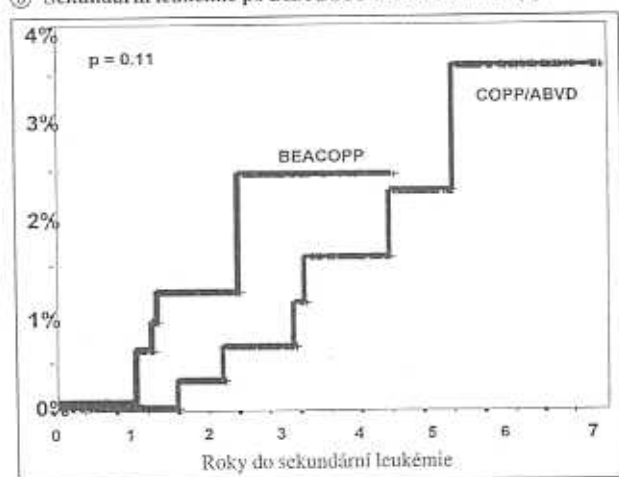
Také počet úmrtí na sekundární neoplázie chemoterapie BEACOPP není větší než v rameni A (10).

Sekundární neoplázie: dokumentováno je 5 MDS (myelodysplastický syndrom) / AML (akutní myeloidní leukémie): 1 MDS, 4 AML v rameni C a 1 AML v rameni B. Sekundární leukémie vznikají nejčastěji mezi 5-10 lety po terapii. Je tedy ještě předčasně posuzovat, zda chemoterapie BEACOPP je více leukemogenní. Vyhodnocení studie HD6 (studie DHSG

⑤ Příčiny úmrtí (DHSG 2/99)

	Rameno A		Rameno B		Rameno C		Celkem	
HD	17	6,5 %	17	4,2 %	4	1,0 %	38	3,6 %
Akutní toxicita (primární terapie)	5	1,9 %	5	1,2 %	7	1,7 %	17	1,6 %
Akutní toxicita (salvage)	5	1,9 %	5	1,2 %	2	0,4 %	12	1,1 %
Sekund. neoplázie	5	1,9 %			4	1,0 %	9	0,8 %
Kardio-respirační	2	0,8 %	1	0,2 %	3	0,6 %	6	0,6 %
Ostatní	5	2,0 %	1	0,2 %	2	0,4 %	8	0,8 %
Úmrtí	39/262		29/405		22/403		90/1070	

⑥ Sekundární leukémie po BEACOPP a COPP/ABVD (9)



⑦ Akutní toxicita léčby - % pacientů (DHSG 2/99)

WHO stupeň	Rameno B	Rameno C
Leukopenie		
0	2 %	—
1-2	23 %	—
3	37 %	7 %
4	37 %	93 %
Trombopenie		
0	51 %	5 %
1-2	35 %	24 %
3	10 %	23 %
4	5 %	49 %

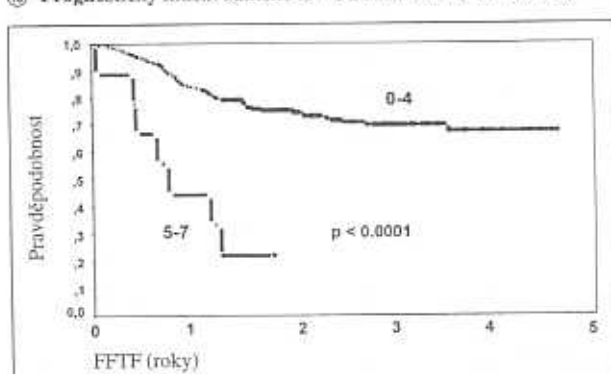
⑧ Akutní toxicita léčby - % pacientů (DHSG 2/99)

WHO stupeň	Rameno B	Rameno C
Anémie		
0	6 %	—
1-2	73 %	31 %
3	17 %	50 %
4	4 %	19 %
Infekce		
0	24 %	22 %
1-2	48 %	55 %
3	26 %	16 %
4	2 %	6 %

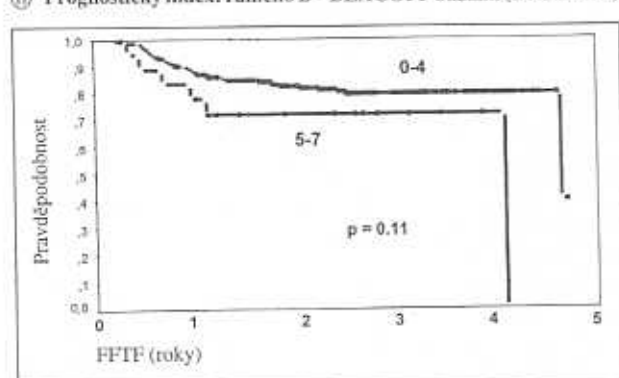
⑨ Prognostický index pro pokročilá stadia Hodgkinovy choroby (13)

7 rizikových faktorů (každý z nich zhoršuje prognózu o 7-8 % při 5letém sledování)	
• věk > 45 let	
• mužské pohlaví	
• stadium IV	
• albumin < 40 g/l	
• hemoglobin < 10,5 g/dl	
• počet leukocytů > 15.10 ⁹ /l	
• počet lymfocytů < 0,6.10 ⁹ /l nebo 8 %	

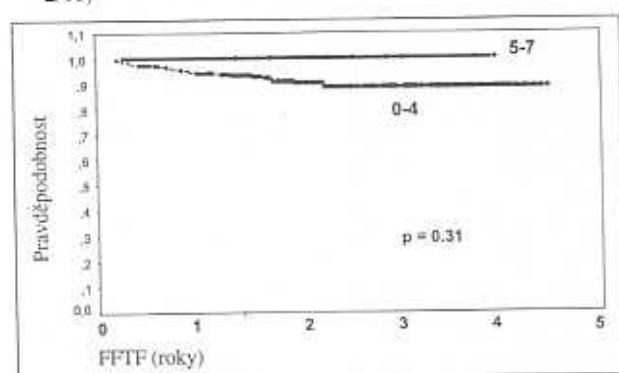
⑩ Prognostický index: rameno A - COPP/ABVD (DHSG 2/99)



⑪ Prognostický index: rameno B - BEACOPP bazální (DHSG 2/99)



⑫ Prognostický index: rameno C - BEACOPP stupňovaný (DHSG 2/99)

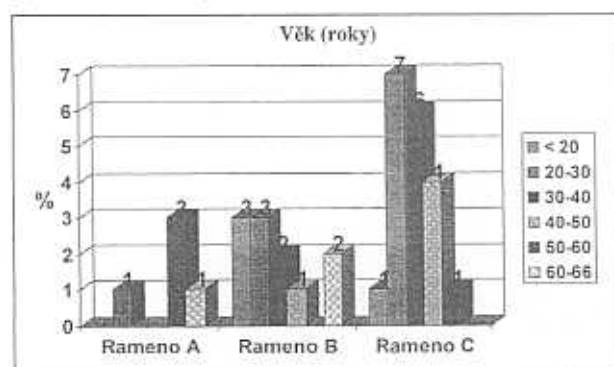


Průměrná doba sledování pacientů je 23 měsíců.

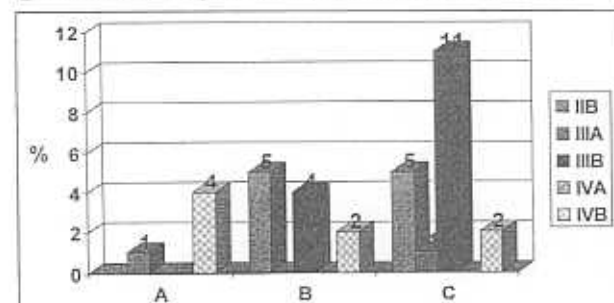
⑬ HD9 studie FN KV Praha - celkem 35 pacientů, z toho 20 randomizovaných (8/99)

	Rameno A	Rameno B	Rameno C
Celkem	5	11	19
CR	4	8	19
Progrese	1	3	—
† HD	1	2	—
† jiné příčiny	1 _{CR}	—	—
† sek. neoplázie	—	—	1
Salvage terapie	1	2	—

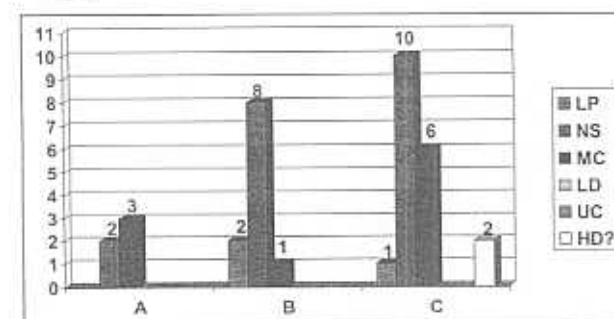
14 Charakteristika pacientů - věk (roky) - (FN KV Praha - 8/99)



15 Charakteristika pacientů - stadium - (FN KV Praha - 8/99)



16 Charakteristika pacientů - histologický typ - (FN KV Praha - 8/99)



17 Cena terapie

BEACOPP st. 4 pro pac. 75 kg; 1,8 m ²	
4 cykly (Neupogen 1,0 ml)	132 000 Kč (pouze cytostatika 44 000 Kč)
8 cyklů	264 000 Kč
+ cena podpůrné léčby (transfúze EM, žilní port, ATB odhadem max. 40 000 Kč)	
Cena léčby (kalkulováno bez radioterapie) pro 1 pac. asi 300 000 Kč.	
Iniciálně vyšší náklady, ale pouze 2 % progresí, výrazně méně salvage th a ASCT (cena až 1 000 000 Kč).	

2. generace pro pokročilá stadia HD, aktivní v letech 1988 - 1993, kde bylo rameno COPP/ABVD shodné s ramenem A studie HD9, studie BEACOPP PILOT spolu s BEACOPP RUNIN (1991 - 1993) a HD9 ukazuje nesignifikantně vyšší leukemogenní potenciál této terapie (9) - viz obr. 6. Dokumentováno je 11 sekundárních NHL a 4 solidní tumory v rameni A a B, 1

histiocytóza v rameni C (naš pacient). Hypoteticky je možno uvažovat, že tzv. kompozitní lymfomy jsou efektivnější ovlivněny ramenem C, které zamezí též indukci NHL, avšak intenzifikovaná terapie je více leukemogenní (9, 10).

Akutní toxicita léčby: Viz obr. 7 a 8. Sledování akutní toxicity ukazuje v rameni C výrazný nárůst myelosuprese ve všech cyklech. Oproti rameni B se asi zdvojnásobuje leukopenie WHO III, IV. Trombocytenie a anémie je asi u třetiny pacientů v rameni C výraznější než v rameni B, zatímco počet infekčních komplikací je v obou ramenech srovnatelný. Počet trombocytení, které limitují dávku, přibývá významně od 3. cyklu (z 5 % ve 3. cyklu na 20 % ve 4. cyklu, dále zůstává stejný až do 8. cyklu), (8, 10).

Mezinárodní prognostický index pro pokročilá stadia HD: Viz obr. 9. Další, velmi důležitou a nezodpovězenou otázkou je časná identifikace pacientů, kteří po terapii recidivují (21, 23). Hasenclever analyzoval v mezinárodní studii zaměřené na definování prognostického indexu pro pokročilá stadia 23 studií, ve kterých bylo léčeno 5141 pacientů moderní polychemoterapií ± radioterapií. V těchto studiích bylo sledováno 20 faktorů (věk, pohlaví, histologie, stadium, mediastinální tu masa, inguinální postižení, orgánové postižení, B symptomy, albumin, sedimentace, alkalická fosfatáza, hemoglobin/hematokrit, leukocyty, lymfocyty, destičky, LDH, kreatinin).

Mezi nimi bylo identifikováno pouze 7 rizikových faktorů, které mají význam pro prognózu pacienta. Přítomnost každého z nich zhoršuje prognózu o 7-8 % při 5-letém sledování. Jsou to: věk > 45 let, mužské pohlaví, stadium IV, albumin < 40 g/l, hemoglobin < 10,5 g/dl, počet leukocytů > 15 · 10⁹/l, počet lymfocytů < 0,6 · 10⁹/l nebo 8% (13).

Rizikové faktory: asi 60 % hodnocených pacientů má 0-2 rizikové faktory, u 20 % jsou 3 rizikové faktory, 4 faktory má jen málo pacientů a jen několik má více než 4 rizikové faktory. Při sledování prognosticky nevýhodné skupiny (3 a více rizikových faktorů) není patrný žádný rozdíl v FFTF a SV u ramene B a C, zatímco rameno A výrazně diskriminuje v obou parametrech prognosticky nevýhodnou skupinu (viz. obr. 10, 11, 12). Chemoterapie BEACOPP snižuje tedy význam prognostických faktorů (8).

Dávka: Podaná dávka chemoterapie se v průběhu všech cyklů snižuje. Přesto je průměrná dávka podaná v 8. cyklu intenzifikovaného ramene C vyšší než náležitá dávka v rameni B. Srovná-li se v 8. cyklu průměrná podaná dávka v rameni C s průměrnou podanou dávkou ramene B, je stále ještě 1,5 krát vyšší (8).

Naše výsledky

V letech 1995 - 1998 bylo léčeno podle protokolu studie HD9 ve FN KV 35 pacientů s primárním onemocněním HD (z toho 20 randomizovaných ve studii DHSG) - viz obr. 13. Charakteristika našeho souboru: věk, stadium, histologický typ - viz. obr. 14, 15, 16. **Medián sledování našich pacientů je nyní 23 měsíců.** Naše výsledky odpovídají výsledkům celé DHSG, avšak pro poměrně nízké počty pacientů nejsou statisticky hodnotitelné.

V rameni A (5 pacientů): CR bylo dosaženo u 4 pacientů, jeden 64 letý pacient pro toxicitu léčbu nedokončil, zemřel v kompletní remisi 4 měsíce po skončení terapie na pneumonii, 1 pacientka zemřela na základní onemocnění (progredovala po primární i salvage terapii).

V rameni B (11 pacientů): 8 pacientů se nachází v kompletní remisi, 3 pacienti progredovali; jeden zemřel na fulminantní progresi onemocnění, která nastala v průběhu radioterapie (masivní infiltrace jater tumorem, hepatorenální selhání), další dvě pacientky proděly salvage terapii + vysokodávkovou chemoterapii (HDT) následovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT), jedna z nich zemřela 13 měsíců po transplantaci na progresi onemocnění, další je nyní těsně po skončení této léčby.

V rameni C (19 pacientů): 18 pacientů je v CR, jeden 26letý pacient zemřel na maligní histiocytózu z Langerhansových buněk. Iniciálně se jednalo o praplanulom, stadium IIIB. Pacient byl 14 měsíců po skončení primární terapie operován pro hemoperitoneum. Příčinou byla spontánní ruptura sleziny, která byla infiltrována bílou, až kašovitou nádorovou tkání. Vzhledem k morfoloickému obrazu buněk a imunohistochemickému průkazu pozitivitu CD 1a a proteinu S 100 byl histologicky nález klasifikován jako Langerhansova histiocytóza (LCH). Tento nález byl verifikován v centru referenční patologie ve Würzburgu (Prof. H. K. Müller-Hermelink). Podrobným vyšetřením byla prokázána abdominální lymfadenopatie, infiltrace jater, kostní dřevě a kostí (postižené obratle Th 2+3). Tři týdny po operaci se objevily vysoké horečky a extrémní únava. Pacient byl léčen podle protokolu Rakousko-německé skupiny pro LCH prednisonem, etoposidem a vinblastinem s následnou analgetickou paliativní radioterapií postižených obratlů. Pacient zemřel 2 roky od začátku léčby pro primární onemocnění HD a 10 týdnů po manifestaci LCH na difúzní, masivní krvácení do žaludku. Pitva neprokázala HD. Reziiduální infiltrace LCH byla nalezena v krčních, hrudních a abdominálních uzlinách a v kostní dřevě. Patologové zjistili též pseudolobární pneumonii.

Praktické údaje

Chemoterapie BEACOPP stupňovaný (rameno C) začíná stupněm 4. Dávka se redukuje o jeden stupeň, je-li leukopenie WHO st. IV delší než 4 dny, při všech ostatních toxicitách WHO stupně IV nebo při prodloužení intervalu terapie o 2 týdny. Dávka se redukuje na stupeň 0 (bazální schéma) při výskytu výše jmenovaných toxicit ve dvou následujících cyklech. V našem souboru byla provedena redukce dávky z důvodu toxicity terapie u 59 % pacientů. Avšak ještě ve 4. cyklu mělo 70 % pacientů stupeň 4, 12 % stupeň 3, v 8. cyklu 41 % stupeň 4, 12 % stupeň 3.

26 % pacientů ramene C dostalo během terapie transfuzi trombocytů. Pro výrazný anemický syndrom (obvykle při hodnotách HB pod 8,0 g/dl) bylo nutno u pacientů od 2. - 4. cyklu v rameni C podat v každém cyklu minimálně 2 vaky erytrocytární masy (EM). Při léčbě našich pacientů bylo podáno v průměru 13 EM na jednoho pacienta (2 - 26 EM). Nejvíce transfuzi dostali naši první pacienti, kteří byli celou léčbu hospitalizováni a prodělali četné nosokomiální infekce. U 5 pacientů, léčených chemoterapií BEACOPP stupňovaný, jsme aplikovali erythropoetin v dávce 10 000 IU 3x týdně od 2. cyklu chemoterapie. U těchto pacientů se snížila potřeba substituce erytrocytů v průměru na jednu transfuzní jednotku na pacienta. Vzhledem k vysoké ceně nebylo možno tuto léčbu, zlepšující kvalitu života, poskytnout dalším pacientům. Chemoterapie BEACOPP je na našem pracovišti již třetí rok téměř u všech pacientů od počátku vedena ambulantně (výjimku tvoří pacienti ze vzdálenějších lokalit ČR, kteří jsou hospitalizováni pouze 1.-3. den každého cyklu). K hospitalizaci jsou přijímáni jen pacienti s komplikacemi (febrilní neutropenií,

ojedinele s komplikovaným průběhem herpes zooster). Ambulantně léčení pacienti mají podstatně méně infekčních komplikací než pacienti, které jsme hospitalizovali. Došlo tím k výraznému snížení nákladů na podpůrnou léčbu. Za poslední téměř 3 roky jsme měli pouze 5 hospitalizací pro febrilní neutropenii a jednu těžkou septickou komplikací, která byla intenzivní terapií zvládnuta.

Diskuse

Chemoterapie BEACOPP znamená zvýšení účinnosti léčby, méně progresí a pravděpodobně i lepší dlouhodobé přežití pacientů. BEACOPP snižuje význam prognostických faktorů (7, 8, 9, 24, 25). Eskalace dávek tří nejúčinnějších cytostatik (doxorubicinu, cyclophosphamidu, etoposidu) dále zlepšuje výsledky terapie, efekt na dlouhodobé přežití je zatím neznámý. Potřebná eskalace dávek k dosažení efektu je možná. Akutní hematologická toxicita této terapie je značná, ale zvladatelná. Leukemogenní efekt je zatím stále nejistý, musí být pečlivě monitorován (výskyt je typický po 5-10 letech). BEACOPP stupňovaný se stal novým standardem doporučeným DHSG pro pokročilá stadia HD pro pacienty do 65 let věku. BEACOPP bazální je testován v nové generaci studijních protokolů 4. generace DHSG v intermediálních stadiích (studie HD 11 - aktivní od 1. 5. 1998), (8, 10, 11).

Stanford V je též významným protokolem, zlepšujícím prognózu pacientů s pokročilými stadii HD. Výsledky jsou však horší u pacientů s třemi a více rizikovými faktory. (8, 17). Právě pro tyto pacienty, dříve s bezvýchodnou prognózou, je chemoterapie stupňovaný BEACOPP efektivní. Toto je patrné právě na nízkém počtu progresí onemocnění (snížení o 10 %) - viz obr. č. 5.

Závěr

Z hodnocení studie HD9 vyplývá, že intenzita dávky chemoterapie koreluje s výsledky léčby (10). Chemoterapie stupňovaný BEACOPP je nákladná léčba (viz. obr. 17). Iniciálně vyšší náklady jsou však kompenzovány výbornými výsledky (pouze 2 % progresí, a nízkým počtem relapsů), a tedy menší potřebou záchranné terapie s HDT následovanou ASCT (náklady této léčby pro jednoho pacienta jsou až 1 000 000 Kč). Výrazné zlevnění znamená ambulantní způsob léčby, kdy pacienti jsou přijímáni pouze s komplikacemi. Důsledkem snížené expozice nemocničním nozokomiálům je méně komplikujících infekcí, což s sebou přináší nižší náklady na podpůrnou léčbu a důslednější dodržení intervalů jednotlivých cyklů, tedy menší nebezpečí snížení efektu léčby.

Děkuji prof. Dr. Volkeru Diehlovi, Dr. Ursule Paulus a dalším členům Sekretariátu DHSG z Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln za poskytnutí výsledků z posledního hodnocení studie HD9 (02/99) a materiálů přednesených na VII. International Conference on Malignant Lymphoma (2-5 June 1999, Lugano) a za souhlas s uveřejněním v časopise Klinická onkologie.

Literatura

1. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboximid versus MOPP. *Cancer* 36, 1975, 222-259.
2. Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A.: Alternating non-crossresistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 104, 1986, 739-746.
3. Canellos G. P., Anderson J. R. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327, 1992, 1478-1484.
4. Connors J. M., Klimo P. al.: MOPP/ABV hybrid versus alternating

- MOPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, 1992, 317.
5. Diehl V.: Dose escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 66, 1993, 139-140.
6. Diehl V.: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudien für Erwachsene, 3. Auflage, Köln, 1. Mai 1995, 72-83.
7. Diehl V., Sieber M., Rüffer U. et al.: BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 8, 1997, 1-6.
8. Diehl V.: Ergebnisse der HD9-Studie: BEACOPP - der neue Standard beim Morbus Hodgkin? *Der Onkologe (Beilage)* 4, 1998, 1-3.

9. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al.: BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 16, 1998, 3810 - 3821.
10. Diehl V., Sieber M., Franklin J. et al.: Dose escalated BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: promising results of the fourth interim analysis of the HD9 trial. *Ann Oncol* 10, 1999, Suppl. 3, Abstr. 061.
11. Diehl V.: German Hodgkin Study Group. Study protocols for primary treatment (HD10, HD11, HD 12), Third Edition, May 1999, Cologne.
12. DeVita V. T., Simon R. M., Hubbard S. M. et al.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann intern Med* 92, 1980, 587 - 595.
13. Hasenclever D., Diehl V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339, 1998, 1506 - 1516.
14. Hasenclever D., Löffler M., Diehl V.: Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl 4, 95-98.
15. Horning S. J., Rosenberg S. A., Hoppe R. T.: Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: An update. *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl.4, 105- 108.
16. Horning S. J.: Hodgkin's disease: The major Questions : Treatment of unfavorable and advanced - stage Hodgkin's disease. *Am Soc Clin Oncol* 1997, Educational Book E 13, 235-239.
17. Horning S. J.: Brief chemotherapy (Stanford V) and involved field radiotherapy are highly effective for advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, 1998, Abstr. 59, 16a.
18. Löffler M.: Rationale for moderate dose escalation of primary chemotherapy in Hodgkin's lymphoma.: *Oncol Rev* 12, 1997, 9-10.
19. Löffler M., Brosteanu O., Hasenclever D. et al.: Meta- analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16, 1998, 818 - 829.
20. Marková J., Malinová B., Střiteský J., Diehl V.: Léčba pokročilých stadií Hodgkinovy choroby podle protokolu Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG). Naše zkušenosti a výsledky. *Klin Onkol* 11, 1998, 50-54.
21. Proctor S. J., Taylor P. R. A.: Classical staging of Hodgkin's disease is inappropriate for selecting patients for clinical trials of intensive therapy: the case for the objective use of prognostic factor informations in addition to classical staging. *Leukemia* 7, 1993, 1911.
22. Somers R., Henry- Amar M., Meerwaldt J., Carde P.: Treatment strategy in Hodgkin's disease. INSERM, John Libbey Eurotext, London- Paris 196, 1990.
23. Strauss D. J., Gaynor J. J., Myers J. et al.: Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate - dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 8, 1990, 1173 - 1186.
24. Tesch H., Lathan B., Hasenclever D., Diehl V. et al.: The role of dose intensity for advanced stage Hodgkin's disease- studies of the German Hodgkin's Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 7, 1996, Suppl.3, 414A.
25. Tesch H., Lathan B., Rüffer U., Diehl V. et al.: Escalation of dose intensity for advanced Hodgkin's disease using the BEACOPP regimen. *Blood* 88, 1996, Suppl.1, 2682 A.
26. Tesch H., Böhlen H., Wolf J., Engert A.: Pathogenese und Therapie des Hodgkin- Lymphoms. *Med Klin* 93, 1998, 82-90.
27. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al.: Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease. Ten - year results. *J Clin Oncol* 14, 1996, 1421-1430.