

## SOUČASNÉ STRATEGIE LÉČBY HODGKINOVY CHOROBY

### CURRENT STRATEGIES IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S DISEASE

MARKOVÁ J.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

**Souhrn:** Léčba Hodgkinovy choroby (HD) se v posledních letech výrazně změnila. Standardní léčbou počátečních stadií onemocnění s výbornými výsledky byla radioterapie extended field (EF). Po této léčbě se však začaly objevovat dlouhodobé následky, zvláště vysoké procento solidních nádorů. EF radioterapie je proto nyní mnohými studijními skupinami opouštěna a je nahrazována kombinací málo toxické chemoterapie s radioterapií involved field (IF). V intermediálních stadiích, kde léčbou volby byla kombinovaná chemo - radioterapie, je také radioterapie EF nahrazována radioterapií IF. Pouze 50 % pacientů s pokročilými stadii HD léčených osmi cykly standardní polychemoterapie s následnou radioterapií iniciální velké nádorové masy a reziduálních tumorů po chemoterapii přežije 10 let. Zatímco špatnou prognózu pokročilé HD doposud nezlepšila žádná modifikace standardní chemoterapie, dokázala to intenzifikace dávky nově vyvinutých chemoterapeutických schémat. U pacientů s relapsem HD je dlouhodobé přežití po konvenční záchranné léčbě špatné. Četné studie naznačují zlepšení prognózy těchto pacientů pomocí vysokodávkované chemoterapie následované autologní transplantací periferních kmenových buněk. Zatím však nejsou k dispozici dlouhodobé výsledky prospektivních randomizovaných studií, které by přesvědčivě demonstrovaly výhody tohoto postupu.

**Klíčová slova:** Hodgkinova choroba - chemoterapie - radioterapie.

**Summary:** The treatment of Hodgkin's disease (HD) is changing strikingly. In early stages of disease, extended field (EF) irradiation to date has been the standard treatment resulting in excellent cure rates. Due however to the recognition of the fatal long-term effects, especially the high rates of second solid tumors, EF radiation therapy is now being abandoned by most study groups. Instead, mild chemotherapy for control of occult disease is combined with involved field (IF) irradiation. In intermediate stage Hodgkin's disease, where combined modality treatment already is the treatment of choice, extended field irradiation is substituted by involved field irradiation for the same reasons. In advanced stage Hodgkin's disease, eight cycles of standard polychemotherapy (plus additional radiotherapy for large tumor masses and residual lymphomas after chemotherapy) for decades has cured only about 50% of the patients. While until recently all modifications of the standard chemotherapy regimens could not change the poor outcome of advanced stage patients, the development of new dose-intensified regimens now for the first time has significantly improved their prognosis. In patients with relapse of HD after polychemotherapy, long-term survival after salvage chemotherapy is low. Numerous studies suggest an improvement of their poor prognosis by high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. There are still no long-term results of prospective randomized trials which convincingly demonstrate the benefit of this therapeutic approach, however.

**Key words:** Hodgkin's Disease - Chemotherapy - Radiotherapy

#### Historický vývoj

Roku 1832 popsal anglický patolog Thomas Hodgkin ve své práci *On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen* poprvé zvětšení uzlin, které se vyskytuje spolu se zvětšením sleziny. Na přelomu století identifikovali rakouský patolog Carl Sternberg a americká patoložka Dorothy Reedová v uzlinách charakteristické buňky (Reedové - Sternbergovy buňky). Tento objev umožnil jistou a reprodukovatelnou diagnostiku a tím odlišení onemocnění např. od tuberkulózy a syphilis (17). Do šedesátých let končilo onemocnění většinou brzy úmrtím. Jen malá část pacientů s lokalizovaným postižením byla vyléčena radioterapií. K značnému zlepšení výsledků došlo zavedením nových technik radioterapie (vysokovoltážní techniky, lineárních urychlovačů) a radioterapií velkých polí. Tímto způsobem byli vyléčeni i někteří pacienti ve stadiu III. Pacienti s disseminovaným onemocněním měli před zavedením polychemoterapie infaustní prognózu (17). Krátce po 2. světové válce bylo pozorováno, že u pacientů s HD po aplikaci cytostatika nitrogen mustard bylo překvapivě dosaženo remisí, které však měly jen krátké trvání (23). Dramatické zlepšení prognózy těchto pacientů nastalo v 60. letech použitím chemoterapie MOPP (mustargen, oncovin, procarbazin, prednison), vyvinuté de Vitou a spolupracovníky v National Cancer Institute v USA. Touto kombinací bylo dosaženo u 50 % pacientů dlouhodobého přežití bez reci-

div onemocnění (34). V některých zemích byl mustargen nahrazen cyclophosphamidem (Německo). Při kombinování chemoterapeutických schémat s nezkríženou rezistencí bylo v 70. letech vyvinuto Bonadonnou v Miláně schema ABVD (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), (5). Přes vyšší procento remisí a menší toxicitu toto schema výrazně nezlepšilo celkové přežití pacientů s pokročilou HD. Teprve v posledních letech se zlepšila prognóza těchto pacientů použitím léčebných strategií s intenzifikací dávky chemoterapie, umožněnou aplikací růstových faktorů.

#### Určení rozsahu terapie

Na rozdíl od non-hodgkinských lymfomů (NHL) je způsob (radioterapie a/nebo chemoterapie) a intenzita terapie HD přísně adaptovaná na rozsah (stadium) onemocnění. Stadium je určováno podle modifikované Ann Arbor klasifikace, která je založena na určení počtu postižených oblastí a jejich vztahu k bránici a existenci orgánového postižení. Označení A nebo B znamená existenci B - symptomů (horečky, noční pocení, hmotnostní úbytek). Klinické stadium (CS) je stanoveno bez diagnostické laparotomie, patologické stadium (PS) s její pomocí. Vzhledem k tomu, že existence určitých klinických rizikových faktorů výrazně zhoršuje prognózu pacientů s časnými stadii onemocnění (I, II, IIIA), rozlišují četné studijní skupiny zabývající se HD ještě tzv. intermediární stadium. Jako riziko-

vé faktory definuje většina těchto skupin: velký mediastinální nádor (> než 1/3 příčného rozměru hrudníku), masivní postižení sleziny, extranodální postižení, vysokou sedimentaci a postižení 3 nebo více skupin skupin mízních uzlin (50). V následujícím přehledu je krátce shrnut vývoj terapie v rámci jednotlivých rizikových skupin v průběhu posledních 20 let.

### Léčba počátečních stadií

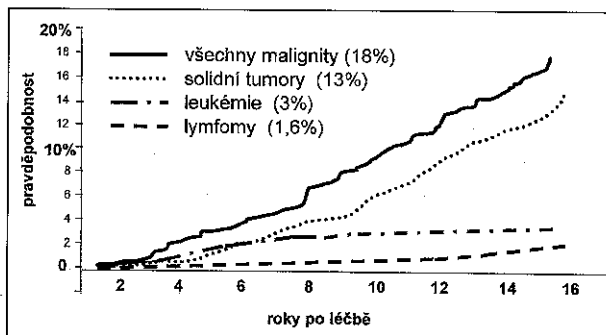
Počátečními stadii rozumíme klinické stadium (CS) I a II bez rizikových faktorů. Dříve byla u těchto stadií prováděna *diagnostická laparotomie* (splenektomie, klínovitá excize z jater, četné biopsie abdominálních uzlin). Důvodem bylo vyloučení okultního, zobrazovacími metodami nezjištěného infradiagnostického postižení u pacientů s počátečními stadii HD, které bylo takto diagnostikováno až ve 25 % případů. Tento výkon má však značnou morbiditu a mortalitu (17). Význam diagnostické laparotomie byl testován v EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) studii H6. Pacienti s počátečními stadii onemocnění bez rizikových faktorů byli randomizováni do dvou skupin. První skupina pacientů s diagnostickou laparotomií byla léčena dle jejího výsledku, tedy při negativním nálezu jen radioterapií, při pozitivním nálezu kombinací chemoterapie a radioterapie. Druhá skupina pacientů bez diagnostické laparotomie byla léčena pouze radioterapií se zavětím sleziny do ozařovacího pole. V dlouhodobém přežití nebyl prokázán mezi oběma skupinami žádný signifikantní rozdíl (11). Proto většina studií skupin již v současné době laparotomii neprovádí.

V počátečních stadiích I a II bez klinických rizikových faktorů byla dlouhou dobu za zlatý standard terapie považována samotná radioterapie. Při použití radioterapie „extended field“ (EF) 30 - 40 Gy dosahuje kompletních remise (CR) více než 90 % pacientů. Dlouhodobé přežití je asi 90 % (30). Přežití bez známkem onemocnění je ovšem signifikantně nižší. 25 - 30 % pacientů recidivuje. Většina těchto pacientů další chemoterapií dosáhne CR. Zlepšení výsledků léčby počátečních stadií, co se týče dlouhodobého přežití, je vzhledem k dosaženým výborným výsledkům sotva možné.

*Dalším cílem je u této skupiny pacientů snížení toxicity EF radioterapie a snížení počtu častých recidiv předsunutím chemoterapie před radioterapií (17). Zmenšení ozařovacího pole a dávky radioterapie je významné vzhledem ke snížení vzniku sekundárních neoplázií. Údaje Mezinárodní databáze HD (IDHD - International Database on Hodgkin's Disease) hovoří o analýze 12 411 pacientů s kumulativní incidencí vzniku sekundární neoplázie 18 % po 20 letech od skončení terapie (28). Podobné údaje publikovala i Stanfordská skupina (51). Z výše zmíněných studií vyplývá, že riziko vzniku sekundární leukémie je závislé především na předchozí chemoterapii, zvýšené riziko solidních tumorů (tvoří převážnou část sekundárních neoplázií) na radioterapii. Dramaticky se zvyšuje riziko karcinomu mammy u žen, které byly zářeny ve věku do 30 let radioterapií EF (plášťové pole), (25, 55, 56). Graf č. 1.*

Horningová et al. ze Stanfordské skupiny (33) neprokázala u pacientů s počátečními stadii HD rozdíl po 4 letech sledování v celkovém přežití mezi skupinou léčenou kombinovanou terapií 6x VBM (vinblastin, bleomycin, methotrexat) + radioterapií IF a skupinou léčenou samotnou radioterapií TNI (total nodal irradiation). Skupina léčená VBM + IF radioterapií má však o 25 % vyšší FFP (freedom from progression rate - období bez progresu) ve srovnání se skupinou TNI. Britská skupina BNLI (British National Lymphoma Investigation), která používala také tuto kombinaci, referovala ale o četných případech plicní toxicity (3). V EORTC studii H7 byli pacienti randomizováni do skupiny léčené samotnou radioterapií TNI a do skupiny léčené kombinovanou terapií 6x EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison) + IF radioterapie (1988 - 1993, 333 pacientů, průměrná doba sledování 72 měsíců). Tato studie prokázala statisticky významně lepší hodnoty EFS (event free survival - přežití bez nežádoucí události)

Graf č. 1: Riziko vzniku sekundárních malignit po léčbě Hodgkinovy choroby (28).



než v rameni s TNI (90 % oproti 81 %,  $p = 0.002$ ). Ani v této studii nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití pacientů (24). Manchesterská lymfomová skupina testovala krátkou (čtyřtýdenní) chemoterapii VAPEC - B (vincristin, adriamycin, prednison, etoposid, cyclophosphamid, bleomycin) v kombinaci s IF radioterapií u pacientů ve stadiu IA a IIA. Radford referuje o výborných výsledcích (FFS 91 % po 3 letech), (43). Výše zmíněné studie demonstrovají, že v minulosti byla vytvořena různá chemoterapeutická schémata s cílem snížení toxicity: VBM Stanfordské skupiny, EBVP skupiny EORTC a VAPEC - B Manchesterské skupiny. Při použití těchto schémat u intermediárních a pokročilých stadií bylo však zjištěno, že jsou méně účinná než konvenční schémata (40). Mnohé studijní skupiny proto používají v časných stadiích chemoterapii ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), která je na rozdíl od EBVP a VAPEC - B velmi účinná i u pokročilých stadií. Dlouhodobou toxicitu ABVD lze dobře odhadnout. Ve srovnání se schématy s alkylancii (mustargen, cyclophosphamid) je po této léčbě méně poruch fertility a méně sekundárních leukémií (7). Po léčbě nižším počtem cyklů nebyla pozorována klinicky závažná pulmonální ani kardiální toxicita (8, 52, 29). V současné době není přesně známo, kolik cyklů je nutné podat v kombinované léčbě s IF radioterapií, aby bylo účinně ovlivněno subklinické postižení HD. Toto je v současné době „horkým tématem“ velkých center zabývajících se léčbou HD. DHSG (Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe) ve studii pro počáteční stadia HD10 testuje, zda při zachování účinnosti s ohledem na dlouhodobou toxicitu léčby je nutno podat v kombinaci s IF radioterapií (20 nebo 30 Gy - viz dále) 2 nebo 4 cykly ABVD (19). Chemoterapie ABVD je v těchto stadiích používána také např. americkými skupinami: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a NCI-C (National Cancer Institute of Canada).

### Léčba intermediárních stadií

Do této skupiny jsou zařazováni pacienti se stadiem I a II s rizikovými faktory. Definice rizikových faktorů se různí podle center, proto mezinárodně tato skupina není jednotná. Na základě pozorování, že tato skupina nemá dostatečně dobré výsledky, je-li léčena pouze radioterapií, byla za standardní léčbu považována kombinace polychemoterapie (2 cykly COPP + ABVD nebo 4 cykly ABVD) + radioterapie, většinou EF. S touto strategií bylo dosaženo asi v 80 % dlouhodobého přežití (42). Pacienti, kteří nedosáhli kompletní remise, mají špatnou prognózu. Střední doba přežití je u nich asi 3 roky. Jejich prognóza je právě tak špatná jako u recidivujících pacientů pokročilých stadií. Kombinace polychemoterapie a EF radioterapie představuje značnou zátěž, je proto u těchto pacientů nutno počítat se zvýšeným výskytem pozdních následků léčby. *Cílem nových strategií léčby je vedle snížení počtu recidiv snížení dlouhodobé toxicity, způsobené především velkým rozsahem a dávkou záření.* V současné době jsou u těchto stadií řešeny následující problémy: složení a počet cyklů chemoterapie, rozsah a dávka radioterapie. Internacionálně používa-

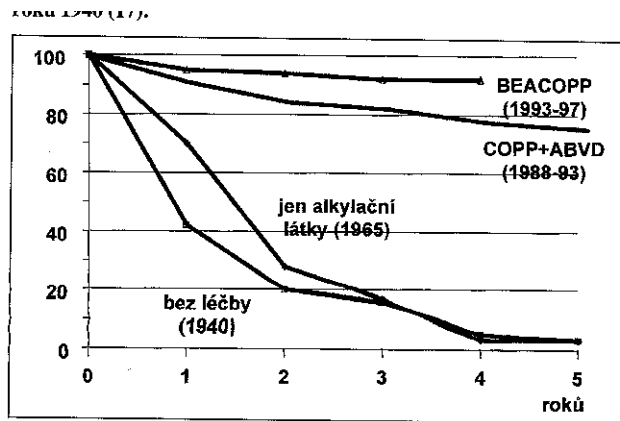
a pokročilých stadií) je ve slovním s kombinací obsaženými alkylancia méně toxická (10, 22). Vzhledem k špatné prognóze progrediujících a recidivujících pacientů těchto stadií jsou zkoušeny nové strategie používané v léčbě pokročilých stadií: BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison) a Stanford V (doxorubicin, vinblastin, mustargen, vincristin, bleomycin, etoposid, prednison), (2, 32). Studie DHSG HD11 pro intermediární stadia srovnává chemoterapii 4x BEACOPP bazální s chemoterapií 4x ABVD. Nová chemoterapie německé skupiny BEACOPP je používána v současné studii EORTC pro intermediární stadia H9, kdy je srovnávána chemoterapie 4x ABVD, 6x ABVD, 4x BEACOPP basis. V obou studiích je chemoterapie následovaná IF radioterapií (19).

**Radioterapie intermediárních stadií.** Vzhledem k dlouhodobým následkům léčby HD radioterapií EF se pozornost soustředila na možnost redukce rozsahu a dávky radioterapie. Několik randomizovaných studií prokazuje, že není rozdíl mezi výsledky EF a IF radioterapie po určité chemoterapii: Zittoun v r. 1985 neprokázal u 335 pacientů, léčených EF 40 Gy nebo IF 40 Gy radioterapií po 6 cyklech MOPP, po 6 letech rozdíl v přežití bez známek onemocnění, ani v celkovém přežití (57). Milánská skupina prokázala na skupině se 103 pacienty, že není po 4 letech rozdíl mezi výsledky léčby IF nebo TNI (30 - 36 Gy) po 4 cyklech ABVD (45). Z analýzy studie HD8 DHSG vyplývá, že není rozdíl ve výsledcích léčby pacientů léčených EF nebo IF radioterapií (30 Gy + 10 Gy postiž. oblast) po chemoterapii 2x COPP + ABVD, (17). V literatuře lze vyhledat četné retrospektivní studie účinku dávky samotné radioterapie (53). Za standardní dávku zaručující lokální kontrolu onemocnění byla považována dávka 40 Gy. Jen málo prací srovnává účinky různé dávky radioterapie po chemoterapii. Analýzou minulých studií DHSG (HD1, HD5) byly stanoveny tři kolektivy pacientů s intermediárními stadii onemocnění (celkem 257 pac.), kterým byla po chemoterapii 2x COPP + ABVD aplikována radioterapie EF 20, 30, 40 Gy (bulky disease byla ve všech případech ozařována dávkou 40 Gy). Bylo zjištěno, že dávka 20 Gy je rovnocenná dávkou 40 Gy v EF po 4 cyklech moderní polychemoterapie (37). Studie léčby HD u dětí prokázaly, že lze redukovat dávku dle rozsahu chemoterapie na 20 - 25 Gy IF, aniž by byly zhoršeny výsledky léčby (48). Za standard v nových terapeutických postupech je nyní považována dávka 30 Gy. Vzhledem k výše zmíněným studiím je však prospektivně testován účinek radioterapie 20 Gy IF po efektivní chemoterapii - studie DHSG HD10, HD11 (19). Očekává se, že redukce radioterapie (dávky a rozsahu) povede k výraznému snížení dlouhodobých následků léčby (pulmonálních, kardiálních a zvláště sekundárních neoplázií).

**Pozn.: Radioterapie EF (extended field):** ozáření rozšířeného, velkého pole (postižené oblasti lymfatických uzlin + oblastí sousedních), např. plášťové pole - ozáření nadbráničních uzlinových oblastí, obrácené Y ozáření podbráničních uzlinových oblastí, TNI - total nodal irradiation - ozáření všech lymfatických oblastí včetně sleziny (STNI). **Radioterapie IF (involved field)** - ozáření pouze postižené oblasti uzlin. **Bulk (bulky disease)** - masivní postižení lymfatické uzliny, je-li její průměr > 5 cm, ev. paket uzlin s průměrem > 5 cm (údaje DHSG).

### Léčba pokročilých stadií

Pokročilými stadii HD se rozumí obecně stadium IIB a IV. Většinou je k nim přiřazováno stadium IIB s minimálně jedním z následujících rizikových faktorů (velký mediastinální nádor, masivní postižení sleziny nebo extranodální postižení) a stadium IIIA s minimálně jedním rizikovým faktorem. Výsledky léčby pokročilých stadií byly doposud neuspokojivé. Po 5 letech je FFTF (freedom from treatment failure - období bez selhání léčby) 45 - 55 % a SV (survival - přežití) okolo 65 %. Jak vyplývá z nízkých hodnot SV je u těchto pacientů účinnost záchranné léčby malá. Proto je právě zde důležité zlepšit strategii primární léčby (viz graf č. 2).



### Chemoterapeutické režimy používané v léčbě pokročilých stadií HD:

**MOPP** (mustargen, oncovin, procarbazin, prednison) - tato kombinovaná chemoterapie kterou začal používat DeVita v šedesátých letech se ukázala účinnou právě u pokročilých stadií HD. Měla výrazně lepší efekt než do té doby používaná léčba jedním cytostatikem nebo radioterapií (21).

**ABVD** (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin). Různé modifikace chemoterapie MOPP nezlepšily výsledky léčby. Teprve toto schema s nezkříženou rezistencí, vyvinuté Bonadonnou v 70. letech, rozšířilo léčebné možnosti. Pacienti, kteří recidivovali po léčbě MOPP nebo po jejich modifikacích, byli účinně léčeni pomocí ABVD (5). Canellos prokázal v randomizované studii, že ABVD je účinnější než MOPP (CR 82 % a 67 %), (10). FFTF bylo po 5 letech 61 % a 50 %. Tedy ABVD nebo ABVD alternující s MOPP bylo považováno za standardní terapii Hodgkinovy choroby (6).

**Hybridní režimy:** Četné studijní skupiny používaly v léčbě „hybridních schemat“, ve kterých byla kombinována všechna účinná cytostatika v každém cyklu chemoterapie, s předpokladem, že takto bude potlačen vznik nádorové rezistence. Velké randomizované studie však větší účinnost MOPP/ABV a podobných hybridních schemat proti klasickému alternujícímu schématu MOPP/ABVD nebo samotnému ABVD neprokázaly (12, 54).

**Eskalace dávky.** Z retrospektivních analýz vyplývá, že intenzita dávky koreluje s výsledky léčby (13, 26, 37). V posledních letech byly úspěchy dosaženy zvýšením absolutní dávky nebo intenzity dávky cytostatik. Chemoterapií s intenzifikací dávky cytostatik je např. schema **Stanford V** (doxorubicin, vinblastin, mustargen, etoposid, vincristin, bleomycin, prednison) + radioterapie IF 36 Gy (31). Chemoterapie trvá jen 12 týdnů ve srovnání s 6 - 8 měsíci standardní terapie (MOPP/ABVD). Pětileté výsledky této léčby jsou velmi dobré: FFS (failure free survival - přežití bez selhání léčby) = 89 %, SV (survival - celkové přežití) = 96 % (32). Jedná se však o nerandomizovanou studii s relativně malým počtem pacientů (121). V současné době jsou připraveny v USA randomizované studie srovnávající Stanford V s chemoterapií ABVD.

DHSG vyvinula počátkem 90. let intenzifikovanou chemoterapii **BEACOPP** (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison). K chemoterapii COPP/ABVD bylo přidáno další cytostatikum: etoposid. Dacarbazin a vinblastin nebyl použit. Ve studii DHSG HD9 (1993 - 1998) bylo toto schema v bazální (intenzifikace času) a eskalované formě (intenzifikace času a dávky) srovnáváno s doposud zlatým standardem (COPP/ABVD). V eskalovaném rameni byl pro snížení hematologické toxicity aplikován G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor - růstový faktor neutrofilních granulocytů). Ozařují se jen iniciační oblasti „bulky disease“ a reziduální tumory (14). Do studie bylo do konce 02/98 randomizováno 1300 pacientů. Přežití bez příznaků onemocnění (FFTF - freedom from treatment failure) je signifi-

kančně vyšší u pacientů léčených eskalovaným schematem BEACOPP(C) než tímto schematem v bazální formě (B) a COPP/ABVD (A): FFTF A = 69 %, B = 79 %, C = 88 %. Celkové přežití SV (survival) neprozkazuje zatím žádný signifikantní rozdíl COPP/ABVD (86 %) proti bazálnímu BEACOPP (90%), avšak rozdíl je již signifikantní oproti eskalované formě (91 %). V této studii bylo dosaženo 19 % zlepšení přežití bez příznaků onemocnění, což je způsobeno nízkým procentem progresí onemocnění (A = 12 %, B = 8 %, C = 2 %). Medián sledování pacientů z posledního hodnocení (02/99), který je k dispozici je 28 měsíců (15, 16, 18, 39, 49).

Další, velmi důležitou a nezodpovězenou otázkou je časná identifikace pacientů, kteří po terapii recidivují (41, 47). Hasenclever uvádí v mezinárodní studii zaměřené na **definování prognostického indexu u pokročilé HD 7 rizikových faktorů, které mají význam pro prognózu pacienta**. Přítomnost každého z nich zhoršuje prognózu o 7 - 8 % při 5 letech sledování. Jsou to: věk 45 let, mužské pohlaví, stadium IV, albumin < 40g/l, hemoglobin < 10.5 g/dl, počet leukocytů > 15 . 10<sup>9</sup>/l, počet lymfocytů < 0.6 . 10<sup>9</sup>/l nebo 8% (27).

Srovnají-li se výsledky léčby pacientů se 4 a více rizikovými faktory léčenými standardní chemoterapií COPP/ABVD s výsledky pacientů léčených chemoterapií BEACOPP, je patrný výrazný rozdíl. Standardní terapie výrazně diskriminuje prognosticky nevýhodnou skupinu. Chemoterapie BEACOPP snižuje význam prognostických faktorů (20). Přestože Stanford V je významným protokolem zlepšujícím prognózu pacientů s pokročilými stadii HD, má horší výsledky u pacientů s třemi a více rizikovými faktory. Právě pro tyto pacienty, dříve s bezvýhodnou prognózou, je chemoterapie eskal. BEACOPP efektivní. Toto je patrné právě na nízkém počtu progresí onemocnění (snížení o 10 %), (20).

**Radioterapie pokročilých stadií HD.** Význam radioterapie v pokročilých stadiích HD je sporný. Toto prokázala meta-analýza 1740 pac. z IDHD léčených ve 14 studiích, které srovnávají výsledky pacientů léčených standardní polychemoterapií s následnou radioterapií a bez ní. Bylo zjištěno, že pacienti léčení chemo-radioterapií mají dokonce horší celkové přežití než pacienti léčení pouze chemoterapií (častější vznik dlouhodobých následků léčby), (38). Proto je nyní uvažováno o redukci radioterapie.

Současná studie DHSG pro pokročilá stadia HD12 je zaměřená na redukci toxicity při zachování výborných výsledků léčby eskalované formy chemoterapie BEACOPP + radioterapie. Randomizuje pacienty do čtyř ramen, BEACOPP eskal. 8 cyklů s a bez radioterapie iniciální bulky disease a reziduálních tumorů, BEACOPP eskal. 4 cykly + BEACOPP baz. 4 cykly s a bez radioterapie - viz tab. č. 1 (19). Některými evropskými skupinami jsou připravovány randomizované studie srovnávající nový standard DHSG - chemoterapii eskal. BEACOPP s chemoterapií ABVD, uznávanou doposud jako „zlatý standard“. Francouzská skupina GELA (Groupe d'études des lymphomas de l'adulte): 4x BEACOPP eskal. + 4x BEACOPP baz., italské skupiny: 2x BEACOPP eskal. + 6x BEACOPP baz. proti ABVD.

#### Léčba recidiv

Pacienti s recidivou po radioterapii mají být léčení 8 cykly polychemoterapie (analogicky léčbě pokročilých stadií). Obvyklými schématy (MOPP/COPP/ABVD) je dosaženo 50 - 80 % dlouhodobých remisí. Vhodné je v těchto případech nyní použití chemoterapie eskalované BEACOPP.

Pacienti s recidivou onemocnění po chemoterapii lze rozdělit do 3 rizikových skupin. Dlouhodobé remise jsou u pacientů s primárně progresivním onemocněním (nebylo u nich nikdy dosaženo kompletní remise, ev. progresse nastala do 3 měsíců po skončení léčby) po agresivní záchranné léčbě pozorovány jen zřídka (35, 56). U pacientů s časnou recidivou (kompletní remise kratší než jeden rok) je počet dlouhodobých přežití nižší než 10 % (35) a u pacientů s pozdní recidivou (kompletní remise trvala déle než jeden rok) se pohybují literární údaje mezi 30 - 60 %. Při pou-

Tabulka č. 1: Nová (4.) generace studijních protokolů primární léčby Hodgkinovy choroby.

rameno	HD10 I, II bez RF	HD11 I, IIA s RF a-d IIB d RF cd	HD12 IIB s RF ab, III, 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):

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

žití HDT (high dose therapy - vysokodávkovaná chemoterapie) + ASCT (autologous stem cell transplantation - autologní transplantace periferních kmenových buněk) u vybraných skupin pacientů bylo dosaženo až 80 % kompletních remisí a 5 leté přežití mezi 30 - 65 % V těchto studiích bylo prokázáno, že HDT je účinná jen u pacientů s chemosenzitivními recidivami a ne u primárně progresivních onemocnění (1,4). Studie DHSG HD R1 (1993 - 1998, 161 pacientů) randomizovala pacienty do skupiny léčené 4 cykly konvenční záchranné léčby a 2 cykly této léčby následované HDT + ASCT (46). Tato studie prokázala statisticky významně lepší výsledky chemosenzitivních pacientů ve skupině s HDT+ ASCT co se týče přežití bez příznaků onemocnění, rozdíl v dlouhodobém přežití však zatím není signifikantní.

#### Závěr

Změny zaznamenala i diagnostika HD. Za obsolentní je nyní považována laparotomie, za nutnou se nepovažuje bipedální lymfografie. Význam galiové lymfografie a pozitronové emisní tomografie (PET) je třeba prokázat v rámci kontrolovaných studií. Význam má sonografie krku a břicha, CT krku, hrudníku, břicha a pánve, ve speciálních případech magnetická rezonance. Redukce diagnostických postupů na nejnútnejší minimum představuje vedle zlevnění terapie značné snížení zátěže pacienta (17).

Standardní léčbou pro počáteční a intermediární stadia je v současné době kombinace chemoterapie s radioterapií IF 20 - 30 Gy. U pacientů s počátečními stadii je vhodná málo toxická chemoterapie (např. ABVD nebo EBVP), u pacientů s intermediárními stadii je nutná účinná chemoterapie, např. ABVD. Pro pokročilou HD je nezbytná léčba obsahující antracykliny (např. ABVD nebo BEACOPP). Účinek léčby zvyšuje přiměřená intenzifikace času a dávky chemoterapie (s podporou růstových faktorů). V současné době není identifikovaná skupina pacientů „s vysokým rizikem“, kteří by byli indikováni k HDT + ASCT v první remisi.

Otevřenou otázkou zůstává pro pacienty počátečních a intermediárních stadií: intenzita chemoterapie a radioterapie, kvalita života po kombinované chemo - radioterapii, prognóza pacientů s relapsy po této léčbě. Pro pacienty s počátečními stadii je stále otázkou volba chemoterapie s nejnižší toxicitou. Pro pacienty s intermediárními stadii je významné, zda má být použito intenzivnější chemoterapie, např. BEACOPP. Pro pacienty s pokročilou HD: jaká je neúčinnější léčba, její optimální intenzita (čas, dávka, rytmus, trvání), redukce akutní a dlouhodobé toxicity. Velmi důležitou otázkou je nezbytnost radioterapie po intenzivní chemoterapii pokročilých stadií HD. Nejlepší strategií léčby léčby progresí a relapsů HD je prevence selhání primární léčby, což potvrzují výsledky chemoterapie BEACOPP (18).

Další pokrok v léčbě HD je možný jen v rámci velkých multicentrických studií, které jsou rychle schopny ověřit novou strategii na velkých počtech pacientů (44).

## Literatura

1. Armitage, J. O.: Treatment strategies for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 6, 1995: s. 517 - 518.
2. Bartlett, N. L., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T. et al.: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease. A preliminary report. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995: s. 1080 - 1088.
3. Bates, N. P., Williams, M. V., Bessel, E. M. et al.: Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: A British National Lymphoma Investigation pilot study. *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994: s. 288 - 296.
4. Biermann, P. J., Vose, J. M., Armitage, J. O.: Autologous transplantation for Hodgkin's disease: coming of age? *Blood*, 5, 1994: s. 1161 - 1164.
5. Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S. et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazol carboximid versus MOPP. *Cancer*, 36, 1975: s. 222 - 259.
6. Bonadonna, G., Valagussa, P., Santoro, A.: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann. Intern. Med.*, 104, 1986: s. 739 - 746.
7. Bonfante, V., Santoro, A., Viviani, S. et al.: ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 19, 1992: s. 38 - 44.
8. Brice, P., Tredaniel, J., Monsuez, J. et al.: Cardiopulmonary toxicity after three courses of ABVD and mediastinal irradiation in favorable Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 2, 1991: s. 73 - 76.
9. Canellos, G. P., Propert, K., Cooper R. et al.: MOPP vs. ABVD vs. MOPP alternating with ABVD in advanced Hodgkin's disease: a prospective randomized GALB trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 7, 1988, s. 230 - 238.
10. Canellos, G. P., Anderson, J. R., Propert, K. et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.*, 327, 1992: s. 1478 - 1484.
11. Carde, P., Hagenbeek, A., Hayat, M. et al.: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease. The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993: s. 2258 - 2272.
12. Connors, J. M., Klimo, P., Adams, M. et al.: MOPP/ABV hybrid versus alternating MOPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 11, 1992: s. 317 - 322.
13. Diehl, V.: Dose escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.*, 66, 1993: s. 139 - 140.
14. Diehl, V.: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: Therapiestudien für Erwachsene, 3. Auflage, Köln, 1. Mai 1995.
15. 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: s. 3810 - 3821.
16. Diehl, V., Franklin, J., Hasenclever, D. et al.: BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 9, 1998: s. 67 - 71.
17. Diehl, V., Wolf, J., Walsche R., et al.: Die Therapie des Morbus Hodgkin. *Internist*, 39, 1998: s. 917 - 926.
18. 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, Abstr. 061: s. 22.
19. Diehl, V.: German Hodgkin Study Group. Study protocols for primary treatment (HD10, HD11, HD12), Third Edition, May 1999, Cologne.
20. Diehl, V.: Ergebnisse der HD9 - Studie: BEACOPP - der neue Standard beim Morbus Hodgkin? *Der Onkologe (Beilage)*, 4, 1998: s. 1 - 3.
21. 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: s. 587 - 595.
22. Duggan, D., Petroni, G., Johnson, J. et al.: MOPP/ABV vs. ABVD for advanced Hodgkin's disease - preliminary report of GALB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC). *Proc. Am. Soc. Oncol.*, 16, 1997, 12a.
23. Goodman, L. S., Wintrobe, M. M., Dameshek, W. et al.: Nitrogen mustard therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, 132, 1946: s. 126 - 132.
24. Hagenbeek, A., Carde, P., Noordijk, E. et al.: Prognostic factor tailored treatment of early stage Hodgkin's disease. Results from a prospective randomized phase III clinical trial in 762 patients (H 7 study). *Blood*, 90, 1997: 2603 (abstr).
25. Hancock, S. L., Tucker, M. A., Hoppe, R. T.: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1993: s. 25 - 31.
26. 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: s. 95-98.
27. Hasenclever, D., Diehl, V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1998: s. 1506 - 1516.
28. Henry-Amar, M.: Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database of Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.*, 3, 1992: s. 117 - 128.
29. Hirsch, A., Els, N. V., Strauss, D. J. et al.: Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996: s. 1297 - 1305.
30. Hoppe, R. T.: Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 6, 1990: 704 - 715.
31. 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: s. 105 - 108.
32. 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: s. 59, 16a.
33. Horning, S. J., Hoppe, R. T., Hancock, S. L., Rosenberg, S.A.: Vinblastine, bleomycin and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 6, 1998: s. 1822 - 1831.
34. Longo, D. L.: The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem. Oncol.*, 17, 1986: s. 716 - 735.
35. Longo, D. L., Duffey P. L., Young R. C., et al.: Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability of cure. *J. Clin. Oncol.*, 10, 1992: s. 210 - 216.
36. Löffler, M.: Rationale for moderate dose escalation of primary chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncol. Rev.*, 12, 1997: s. 9 - 10.
37. Löffler, M., Diehl, V., Pfreundschuh, M. et al.: Dose response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997: s. 2275 - 2287.
38. 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: s. 818 - 829.
39. 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: s. 50 - 54.
40. Noordijk, E. M., Carde, P., Mandard, A. M. et al.: Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 5, 1994: s. 107 - 112.
41. 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 information in addition to classical staging. *Leukemia*, 7, 1993: s. 1911 - 1916.
42. Pavlowski, A., Maxchio, M., Santarelli, M. T. et al.: Randomized trial of radiotherapy vs. chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80, 1988: s. 1466 - 1473.
43. Radford, J. A., Cowan, R. A., Ryder, W. D. J. et al.: Four weeks of neo-adjuvant chemotherapy significantly reduces the progression rate in patients treated with limited field radiotherapy for clinical stage (CS IA/IIA) Hodgkin's disease. Results of a randomised pilot study. *Ann. Oncol.*, 7, 1996: 66 (abstr).
44. Reuss, K., Engert, A., Tesch, H., Diehl, V.: Current clinical trials in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 7, 1996: s. 109 - 113.
45. Santoro, A., Bonfante, V., Viviani, S., et al.: Subtotal nodal (STNI) vs. involved field (IFRT) irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 15, 1996: 1271 (abstr).
46. Schmitz, N., Sextro, M., Hasenclever, D. et al.: HD-R1: first results of a randomized trial comparing aggressive chemotherapy with high-dose therapy (HDT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in first patients with chemo-sensitive relapse of Hodgkin's disease. *Blood*, 10, 1997: 115a.
47. 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: s. 1173 - 1186.
48. Schellong, G.: The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. *Ann. Oncol.*: 7, 1996: s. 67 - 72.
49. Tesch, H., Diehl, V., Lathan, B. et al.: Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 92, 1998, 8: 12: s. 4560 - 4567.
50. Tubiana, M., Henry - Amar, M., Carde, P. et al.: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I a II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964 - 1987. *Blood*, 73, 1989: s. 47 - 56.
51. Tucker, M. A., Coleman, C. N., Cox, R. S. et al.: Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 318, 1988: s. 76 - 81.
52. Valagussa, P., Santoro, A., Bonadonna, G.: Thyroid, pulmonary, and cardiac sequelae after treatment for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 3, 1992: s. 111 - 115.
53. Vijakumar, S.: What dose in Hodgkin's disease? A review of dose-response data. *Onkologie*, 15, 1994: s. 190 - 196.
54. 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: s. 1421-1430.
55. Wolf, J., Schellong, G., Diehl, V.: Breast Cancer Following Treatment of Hodgkin's Disease - More reasons for Less Radiotherapy? *Eur. J. Cancer*, 33, 1997: s. 2293 - 2294.
56. Wolf, J., Engert, A., Diehl, V.: Issues in the treatment of Hodgkin's disease. *Curr. Opin. Oncol.*, 10, 1998, s. 396 - 402.
57. Zitoun, R., Audebert, A., Hoerni, B. et al.: Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 3, 1985: s. 207 - 214.