

HODGKINOVA CHOROBA U STARŠÍCH PACIENTŮ – MĚNĚ ZNAMENÁ VÍCE

HODGKIN'S DISEASE IN THE ELDERLY – LESS MAY BE MORE

FELTL D., VÍTEK P., ZÁMEČNÍK J.

ÚSTAV RADIČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA, PRAHA 8

Souhrn: *Východiska:* Starší pacienti s diagnosou M.Hodgkin mají horší prognosu než pacienti mladší vzhledem ke špatné toleranci kurativní nemodifikované léčby. *Typ studie a soubor:* Naše retrospektivní studie shrnuje výsledky léčby 52 pacientů s Hodgkinovou chorobou starších šedesátí let v období 1973-1993. Tito pacienti byli léčeni kombinací málo toxické chemoterapie (COPP) s maloobjemovou radioterapií (involved field) s cílem zachovat přijatelnou kvalitu života i za cenu nižšího procenta kompletních remisí. *Výsledky:* Zjistili jsme dva nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití a bezpříznakové období: stádium choroby a dokončení plánované léčby. Kombinovanou léčbou bylo dosaženo lepších výsledků než samotnou chemoterapií. Tolerance terapie byla velmi dobrá. *Závěr:* Naše studie dokazuje, že kombinací šetrné chemoterapie s radioterapií lze dosáhnout výsledků srovnatelných s dosud publikovanými soubory a současně minimalizovat nežádoucí účinky léčby.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba - starší pacient - chemoterapie - radioterapie

Summary: *Background:* Elderly patients with Hodgkin's disease are carrying worse prognosis than young patients because of the intolerance of full-dose curative treatment. *Design and subject:* Our retrospective study summarizes the treatment results of 52 Hodgkin's disease patients older than 60 years in the period between 1973-1993. These patients were treated with combination of less toxic chemotherapy schedule (COPP) and involved-field radiotherapy techniques. The aim was to maintain an acceptable quality of life in spite of lower complete remission rate. *Results:* We found two independent prognostic factors for both disease free and overall survival: stage of the disease and accomplishment of the treatment. Combined modality treatment yielded better results than chemotherapy only. Tolerance of the treatment was excellent. *Conclusion:* Our study demonstrates that combination of mild chemotherapy with limited radiotherapy is a feasible way of treating elderly patients suffering from Hodgkin's disease.

Key words: Hodgkin's disease - elderly patient - chemotherapy - radiotherapy

Úvod

Hodgkinova choroba je poměrně vzácnou malignitou s roční průměrnou incidencí v rozmezí 1-3 případy na 100 000 obyvatel. Věková distribuce je typická svými dvěma vrcholy, prvním mezi 20. a 30. rokem věku a druhým po 50. roce. Tento druhý vrchol je méně výrazný a liší se i jeho maximum podle zpráv z různých světových center. Náš soubor má druhý peak těsně po 60. roce zatímco např. Medeiros (1) uvádí druhý vrchol incidence mezi 80. a 84. rokem věku a v Innsbrucké studii (2) dokonce tento druhý peak chybí úplně, což je však ojedinělý údaj.

Tato početná kohorta starších pacientů představuje vážný terapeutický problém, který nebyl dosud uspokojivě vyřešen. Je všeobecně známo, že starší pacienti trpící Hodgkinovou chorobou mají horší prognosu než mladší (3,4,5,6,7,8). Příčiny jsou zřejmě multifaktoriální. Prokazatelný je vyšší výskyt pokročilých stadií (III, IV) a méně příznivých histologických subtypů (9,20). Někteří autoři dokonce spekulují o tom, že Hodgkinova choroba je v druhém peaku incidence biologicky odlišnou chorobou (3). Z faktorů týkajících se pacienta je evidentní méně dokonalý staging vzhledem k horší kondici nemocných, vedoucí často k understagingu a následně undertreatmetu. Dále pak a priori méně agresivní léčba pro horší toleranci a konečně vysoká přidružená morbidita zapříčiňující častější úmrtí na jiné choroby než Morbus Hodgkin.

Problematická je i definice hranice mezi „mladším“ (young) a „starším“ (elderly) pacientem. Dělicí čára by měla logicky vést mezi lepší a horší prognosou, ale poloha této tlusté čáry za dobrou prognosou je sporná a mezi jednotlivými studiemi panuje všeobecná neshoda. Horší prognosa je zmiňována ve věku nad 40 let (3,4,5), nad 45 (6), 50 (7,8,9,10,11,12,13), 60 (14,15) a 70 (16,17).

V protokolu naší skupiny byli pacienti starší šedesátí let léčeni odlišným způsobem. Naší filosofií bylo podat mírnější léčebný režim, udržet přijatelnou kvalitu života minimalizací vedlejších účinků léčby i za cenu nižšího procenta kompletních remisí.

Cílem této retrospektivní studie je srovnání výsledků léčby našich pacientů s publikovanými údaji z jiných pracovišť.

Pacienti a metody

V letech 1973–1993 bylo 52 pacientů starších 60 let s Hodgkinovou chorobou léčeno podle protokolu pražského Hodgkinova týmu, který zahrnoval málo toxické chemoterapeutické schéma (COPP) a limitované ozařované objemy (techniky involved-field). Indikace a sekvence obou léčebných modalit byla dána v první řadě celkovým stavem pacienta a teprve potom stupněm pokročilosti onemocnění. Přehled pacientů zařazených do naší studie je v tabulce 1.

Tabulka 1.

N=52, muži 27, ženy 25 průměrný věk 64,3 let (60-85)

STADIUM		HISTOLOGIE	
IA	1	LP	8
IB	1	NS	16
IIA	12	MC	21
IIB	8	LD	7
IIIA	8		
IIIB	5		
IVA	5		
IVB	12		

Obecně a zjednodušeně možno říci, že radioterapie byla metodou volby u časných stadií (I,II) a dále u pacientů v horším stavu, s četnými přidruženými chorobami (zejména ischemickou chorobou srdeční a diabetem). Pacienti ve stadiích pokročilých (III,IV), u nichž to jejich celková kondice umožňovala, zahajovali léčbu chemoterapií, a sice 2-4 cykly dle tolerance a léčebné odpovědi, poté většinou následovala radioterapie.

Všech 52 vyhodnotitelných pacientů mělo diagnosu stanovenou histologickým vyšetřením chirurgicky extirpované uzliny (cytologie nebyla přípustná). Stagingové procedury zahrnovaly standardně anamnesu, fyzikální vyšetření, vyšetření krevního obrazu a sedimentace erytrocytů, základní biochemický panel (mineralogram, urea, kreatinin, jaterní testy, glykémie), dále RTG plic PA + bočný, tomogram mediastina (od r.1989 CT hrudníku), ultrazvukové vyšetření břicha, bipedální lymfografií (od r.1989 CT břicha) a trepanobiopsii kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní. Performance status byl určován dle Karnofského (0-100).

Léčebné schéma COPP zahrnovalo: cyklofosfamid 600mg/m² den 1 a 8, vincristin 1,4mg/m² (max. 2mg pro dosi) den 1 a 8, procarbazin 100mg/m² den 1-14 a prednison 40mg/m² den 1-14. Další cyklus začínal v den 29, byl-li počet leukocytů vyšší než 2,5x10⁹/l a počet trombocytů vyšší než 100x10⁹/l. Při nižších hodnotách se cyklus o jeden až dva týdny odložil a pacientům byl nasazen Pyridoxin a Lithium carbonicum. Při odkladu delším než dva týdny se dávky cyklofosfamidu, vincristinu a procarbazuinu redukovaly na 75 %.

Radioterapie byla prováděna na kobaltovém ozařovači Chisobalt (Chirana), od roku 1989 na lineárním urychlovači Orion (General Electric) 6 MeV. Techniky involved-field zahrnovaly nejčastěji dvě protilehlá pole nebo u povrchově umístěných cílových objemů (krk, inquina) jedno přímé pole. Dávkování 5x týdně 200 cGy, celková dávka u samostatné radioterapie 36-40Gy, u kombinace s chemoterapií 30 Gy.

Léčebná odpověď byla hodnocena podle kritérií WHO (CR, PR, NC, PD).

Vyhodnocovali jsme celkové přežití (OS) a bezpříznakové období (DFS) v závislosti na pohlaví pacientů, stadiu choroby, histologii, použitých léčebných modalitách, dokončení či nedokončení plánované terapie a léčebné odpovědi.

Statistické metody

Porovnávání souborů bylo provádělo univariačními analýzami t-testem.

Výsledky

V průběhu léčby velmi často docházelo k odchylkám od plánovaného terapeutického schématu, mnozí pacienti léčbu, ať už radio- či chemoterapii netolerovali a tudíž nedokončili. V řadě případů bylo po iniciální chemoterapii od následné radioterapie upuštěno vzhledem k horšící se kvalitě života těchto pacientů (viz tabulka 2).

Tabulka 2.

Léčba (n = 52)

Samostatná RT	7	Nedokončilo	17
Samostatná CT	15	-RT	2
RT + CT	30	-CT	15

Vyhodnoceno bylo 52 pacientů, 30 z nich dosáhlo kompletní remise choroby (57,5%), 19 (36,5%) parciální remise a 3 (6%) pacienti progredovali během léčby či bezprostředně po ní (obr.1). Celkové pětileté přežití bylo 48%. Příčiny smrti jsou v tabulce 3.

Zjistili jsme dva nezávislé prognostické faktory pro celkové přežití a bezpříznakové období: klinické stadium a dokončení plánované terapie. Vzhledem k nízkému počtu pacientů jsme

stadia rozdělili do dvou skupin, na časná (I,II) a pokročilá (III,IV). Pacienti v časném stadiu choroby přežívali signifikantně déle než pacienti ve stadiu pokročilém (81,8 % vs. 26,6 %, p=0,007). Pacienti, kteří svou plánovanou léčbu dokončili, přežívali 5 let v 57% zatímco ti, kteří nedokončili, pouze ve 29 % (p=0,011). Histologický typ onemocnění neměl signifikantní vliv na přežití stejně jako pohlaví pacientů (viz tabulka 4).

Výběr léčebných modalit měl rovněž vliv na prognosu choroby, respektive délku přežití. Pacienti léčení samotnou chemoterapií mají horší léčebné výsledky oproti těm, kteří absolvovali kombinovanou léčbu (20 vs. 60 % pětiletého přežití, p=0,005). Mezi pětiletým přežitím pacientů léčených kombinovanou terapií a pacientů pouze ozařovaných není signifikantní rozdíl. Výběr léčebné modalit však není nezávislým faktorem a je predikován signifikantním faktorem – stadiem onemocnění (viz metodika).

Tabulka 4.

Prognostické faktory pro celkové přežití (OS) a bezpříznakové období (DFS)

Hodnoty p		DFS	OS	
Stadium	I,II vers. III,IV	0,0047	0,0069	Signifikantní
Histologie	LP+NS vers. MC+LD	0,896	0,887	Nesignifikantní
Pohlaví	muž vers. žena	0,322	0,408	Nesignifikantní
Terapie	kombin. vers. CT	0,0522	0,0606	Hraniční
	Kombin. vers. RT	0,542	0,557	Nesignifikantní
	CT vers. RT	0,424	0,437	Nesignifikantní
Tolerance	dokončeno vers. nedokončeno	0,014	0,011	Signifikantní

Tolerance léčby byla obecně velmi dobrá, žádný pacient nezemřel na komplikace související s léčbou. Vedlejší účinky byly většinou stupně 1 nebo 2 dle WHO. Souhrn nejčastějších nežádoucích účinků je v tabulce 5.

Tabulka 5.

Vedlejší účinky terapie (n=52)

	Grade 1,2	Grade 3,4
Leukopenie	16	7
Anémie	5	1
Nausea/emese	3	1
Infekce	1	1
Dysfagie	2	0

Diskuse

Vzhledem k vzácnému výskytu Hodgkinovy choroby ve vyšším věku je studií na toto téma poměrně málo. Z hlediska vstupních kritérií je naše skupina starších pacientů věkově průměrná, není tedy výrazně mladší než většina světově publikovaných sestav. Shoda panuje i ve vyšší incidenci pokročilých stadií a nižší incidenci příznivých histologických subtypů (zde se odlišuje pouze Erdkamp (13), v jehož souboru pacientů nad 50 let převažuje nodulární sklerosa).

Strategie léčby se v současné době ubírá dvěma odlišnými směry. Někteří autoři se snaží léčit starší pacienty stejně jako mladé, jiní volí šetrnější přístup.

Zastánci agresivnějšího způsobu terapie vycházejí z předpokladu, že horší prognosa starších pacientů s Hodgkinovou chorobou je dána nižší intenzitou léčby, následně nižším procentem kompletních remisí, což se nakonec odrazí v kratším přežití. Studie Erdkampa (13) a Seymoura (8) demonstrují, že starší pacienti, kteří tolerují adekvátní nemodifikovanou léčbu, mají stejnou šanci na vyléčení jako pacienti mladší. Stanfordská Seymourova studie uvádí pětileté přežití pacientů nad

Tabulka 3.

Příčiny smrti (n=27):

M.Hodgkin	22
Ischemická choroba srdeční	3
Plicní embolie	1
Sepse	1

60 let, léčených plnými dávkami chemoterapie a ozařovaných technikami extended-field, v rozmezí 86% I-IIIa/ až 32% /IIIB,IV/. K obdobným závěrům dochází i Fuller (17), porovnávací přežití starších a mladších pacientů ve stadiu IIIA+B, léčených stejně bez ohledu na věk. Walker (9) uzavírá, že hlavním prognostickým faktorem pro celkové přežití starších pacientů je adekvátnost léčby, tj. léčebná schémata nemodifikovaná vedou k signifikantně lepším výsledkům než schémata méně intenzivní.

Nutno ovšem zdůraznit, že výše zmíněná Stanfordská studie vykazuje velmi vysoké procento závažných nežádoucích účinků terapie (40% pacientů ztratilo během léčby více než 10% své tělesné hmotnosti, leukopenie a trombocytopenie grade 3 a 4 dle WHO se vyskytují rovněž téměř u poloviny pacientů). Guinee z M.D. Anderson (15) uvádí dvojnásobný počet úmrtí z jiných příčin než na samotnou Hodgkinovu chorobu, což by dávalo za pravdu příznivcům šetrnějších léčebných režimů.

Postavení jednotlivých léčebných modalit a jejich rozsah je u starších pacientů s Hodgkinovou chorobou rovněž nejasný. U časných stadií je velmi účinnou metodou samostatná radioterapie. Techniky extended-field (mantle, obrácené Y) prodlužují oproti involved-field bezpříznakové období, nikoli však celkové přežití, jak dokázali Spechtová a Gray (18) ve velké metaanalýze dvaceti publikovaných randomizovaných studií. Tento rozdíl smazává záchranná chemoterapie, která má ovšem u starších pacientů jen omezené možnosti užití. Proto je snaha zabudovat chemoterapii do primární léčby i u časných sta-

dií. Typickým příkladem je německá studie GSHG HD7, která indikuje dva cykly ABVD a následně involved-field ozáření. Jde o postup velmi účinný, pokud jej ovšem pacient toleruje. Vedlejší účinky antracyklinů jsou ve vyšším věku a u polymorbidních pacientů značné.

Samostatná chemoterapie je u časných stadií Hodgkinovy choroby málo účinná. To dokazuje mj. Biti (19) ve své randomizované studii, kde srovnání samostatné chemoterapie a extended-field radioterapie stadií I a II vychází jednoznačně ve prospěch radioterapie.

Ve stadiích pokročilých je metodou první volby kombinovaná chemoterapie. Tu však starší pacienti špatně tolerují, takže ji lze jen zřídka podat v plné intenzitě. Zároveň je však, bohužel, ve vyšším věku vyšší incidence pokročilých stadií Hodgkinovy choroby. Tento rozpor je velmi obtížně řešitelný. Naše studie dokazuje, že i v těchto stadiích má radioterapie nezastupitelnou roli. Kromě toho, že v kombinaci s méně agresivní chemoterapií vykazuje poměrně dobré léčebné výsledky, zachovává i více než přijatelnou kvalitu života během terapie a **umožňuje plánovanou léčbu dokončit, což se ukázalo být signifikantním prognostickým faktorem pro celkové přežití.**

Závěr

Pacienti s Hodgkinovou chorobou starší 60 let mohou být velmi efektivně léčeni kombinací šetrné chemoterapie s malobjemovou radioterapií, s velmi dobrou tolerancí a výsledky srovnatelnými s daty z jiných světových pracovišt.

Literatura

1. Medeiros LJ, Grigier TC: Hodgkin's disease. *Cancer* 1995, 75:357-369
2. Greil R.: Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasias in the elderly. Part II: Hodgkin's disease. *Oncology* 1998, 55:265-275.
3. Haybittle LJ, Easterling MJ, Bennett MH, Hudson BV, Hayhoe FGJ, Jelliffe AM, Hudson GV, MacLennan KA: Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985, i:967-972.
4. Tubiana M., Henry-Amar M., van der Werf-Messing B., Henry J., Abbattucci J., Burgers Hayat M., Somers R., Laugier A., Carde P.: A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1985, 11:23-30.
5. Rodgers RW, Fuller LM, Hagemester FB, et al: Reassessment of prognostic factors in stage IIIA and IIIB Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 1981, 47:2196-2203.
6. Gobbi B., Cavalli C., Frederico M., Lombardo M., Bertoloni D., Grignani GE, Pieresca C., Ascari E., Mauri C.: Increasing interdependency of prognosis- and therapy related factors in Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1989, 81:34-40.
7. Lokich JJ, Pinkus GS, Moloney WC: Hodgkin's disease in the elderly. *Oncology* 1974, 29:484-500.
8. Austin-Seymour MM, Hoppe RT, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS: Hodgkin's disease in patients over sixty years old. *Ann Int Med* 1984, 100:13-18.
9. 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.
10. Levi F, LaVecchia C, Lucchini F, Negri E: Worldwide trends in cancer mortality in the elderly 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996, 32A:652-672.
11. Levi F, LaVecchia C, Lucchini F, Te VC, Franceschi S: Mortality from Hodgkin's disease and other lymphomas in Europe 1960-1990. *Oncology* 1995, 52:93-96.
12. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC et al: Long-term survival in Hodgkin's disease. Relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1995, 1:33-42.
13. Brdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB: Hodgkin's disease in the elderly. *Cancer* 1992, 70:830-834.
14. Loach M III, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT: Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990, 8:623-629.
15. 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.
16. 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.
17. Fuller LM, Gamble JF, Velazquez WS et al: Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 1980, 45:1352-1364.
18. Specht L, Gray R: Meta-analysis of randomized trials of more extensive radiotherapy (RT) and of adjuvant combination chemotherapy (CT) in early stage Hodgkin's disease (HD) (abstract 1250). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15:410.
19. Biti G, Cimino G, Cartoni C, Magrini S, Anselmo A, Enrici R, Bosi A, Papa G, Gianarelli D: 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, 10:378-382.
20. Tirelli U: Management of malignant lymphoma in the elderly: An EORTC retrospective evaluation. *Acta Oncol* 1989, 28:199-201.

Poděkování:

Autor děkuje Lize proti rakovině Praha, jmenovitě prof. MUDr. Zdeňku Dienstbierovi, DrSc., a prof. MUDr. Evženu Skalovi, DrSc., za cennou pomoc při práci s databází bývalého Hodgkinova týmu.