

Redukce toxicity primární léčby pokročilého Hodgkinova lymfomu

Jana Marková

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Hodgkinův lymfom (HL) je jedním z nejlépe léčitelných nádorových onemocnění. Moderními léčebnými strategiemi je vyléčeno 85–95 % pacientů. Do popředí začaly vystupovat pozdní následky léčby, především kardiotoxicita a sekundární malignity, na které 15 let po skončené terapii umírá více pacientů než na HL. Cílem výzkumu je najít takovou terapii, která by zajistila maximální kontrolu tumoru při minimalizaci akutní a dlouhodobé toxicity. German Hodgkin Study Group (GHSg) prokázala ve studii HD10 pro počáteční stadia HL možnost redukce chemoterapie i radioterapie, bez snížení účinnosti léčby. Studie pro pokročilá stadia HD9 prokázala výborné výsledky chemoterapie BEACOPP eskalovaný oproti konvenční terapii ABVD, ale s vyšší akutní a dlouhodobou toxicitou. Cílem dalších studií GHSg pro pokročilá stadia (HD12, HD15 a nyní aktivní studie HD18) je snížit intenzitu chemoterapie a posoudit, zda je nutná následná radioterapie. Pozitivní výsledky přináší hodnocení studie HD15, kde je testován význam FDG – PET při indikaci radioterapie. Současná studie HD18 sleduje pomocí FDG – PET i časnou odpověď tumoru po 2 cyklech chemoterapie. Další naděje jsou vkládány do nových biologických léků, které cílí přímo na receptory maligních buněk (monoklonální protilátky, inhibitory).

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, pokročilá stadia, BEACOPP eskalovaný, FDG – PET, pozdní následky.

Reduction of toxicity in first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma

Hodgkin lymphoma (HL) is one of the best curable malignant diseases. Modern therapeutic strategies can cure 85–95 % of patients. Late effects have become increasingly important, especially cardiotoxicity and second tumors, that cause more deaths than HL 15 years after completion of treatment. The goal of the research is to find the therapy that maximizes tumor control and minimizes acute and long-term toxicity. German Hodgkin Study Group (GHSg) proved the possibility to reduce chemotherapy and radiotherapy without reducing the effectiveness of treatment in the HD10 study for early stages of HL. HD9 study for advanced stages demonstrated excellent results of BEACOPP escalated chemotherapy compared to the conventional therapy ABVD, but BEACOPP escalated induced higher acute and long-term toxicity. The goal of subsequent GHSg studies for advanced stages (HD12, HD15 and ongoing active HD18 study) is to reduce the intensity of chemotherapy and to evaluate the significance of subsequent radiotherapy. The HD15 study tests the significance of FDG-PET for indication of radiotherapy. Current HD18 study tests by FDG-PET the early response of tumor after 2 cycles of chemotherapy. New biological drugs that target receptors on malignant cells (monoclonal antibodies, inhibitors) are awaited.

Key words: Hodgkin lymphoma, advanced stage, BEACOPP escalated, FDG-PET, late effects.

Onkologie 2011; 5(5): 295–297

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) se výrazně liší od ostatních maligních lymfomů svými biologickými a klinickými charakteristikami. Teprve v 90. letech minulého století byl díky pokro-

ku v oblasti molekulární genetiky (a molekulární histologie) prokázán monoklonální původ patognomických Hodgkinových/Reed-Sternbergových (H/RS) buněk. Příčinou mnoha nejasností o původu HL je skutečnost, že H/RS buňky tvoří jen asi 0,5–1,0 % všech buněk uzliny. Jsou obklopeny tzv. „zánětlivým buněčným pozadím“, které je podobné nálezů u nemaligních reaktivních lymfadenopatií (1).

Incidence Hodgkinova lymfomu je v ekonomicky vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky 2,9/100 000 obyvatel. Více než 70 % pacientů je ve věku 17–35 let, častěji onemocní muži (2).

Do poloviny dvacátého století většina pacientů umírala během několika málo let. Pokroky v oblasti radioterapie, zavedení polychemoterapie (COPP v 60. letech, ABVD v 70. letech) významně zlepšilo prognózu především počátečních a intermediárních stadií.

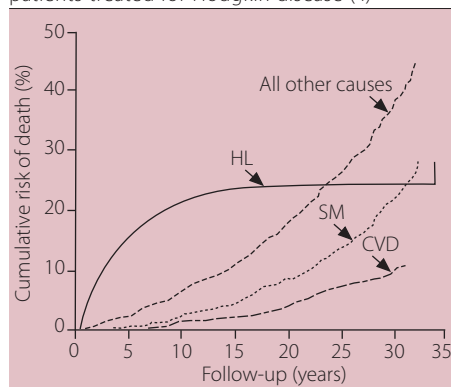
Problémem však stále zůstávala léčba pokročilých stadií HL.

Zlepšení podpůrné léčby, především použití leukocytárních růstových faktorů (G – CSF: Granulocyte colony-stimulating factor) umožnilo počátkem 90. let minulého století intenzifikaci dávky v nových, účinnějších chemoterapeutických režimech. V USA vzniklo schéma Stanford V a v Evropě byla Německou studijní skupinou HL (German Hodgkin Study Group – GHSg) vytvořena chemoterapie eskalovaný BEACOPP, která výrazně zlepšila naděje pacientů s pokročilým HL (3).

Do popředí zájmu se ale dostaly pozdní následky léčby, především kardiotoxicita a sekundární neoplazie (graf 1) (4).

Léčba HL patří k nejlepším výsledkům moderní onkologie. V současné době je cílem výzkumu velkých onkologických center zajistit co největšímu počtu pacientů vyléčení za předpokladu co nejnižšího procenta pozdních následků.

Graf 1. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin disease (4)



*HL = Hodgkin lymphoma, SM = secondary malignancy, CVD = cardiovascular disease

Současný stav znalostí o léčbě pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu

Fatální prognóza pacientů s pokročilým stadiem Hodgkinova lymfomu (jen 5 % pacientů přežilo 5 let) se výrazně zlepšila zavedením polychemoterapie COPP (cyklofosfamid, oncovin, prednison, prokarbazin) a později ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) v 60. a 70. letech minulého století. Terapie 8 cyklů ABVD + radioterapie byla dlouhou dobu považovaná za zlatý standard léčby pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu (HL). Několik velkých multicentrických studií prokázalo, že 5leté přežití bez progresce/recidivy tumoru (PFS) chemoterapie ABVD a/nebo režimů založených na bázi ABVD se pohybovalo mezi 61–66 % a celkové přežití v rozmezí 73–83 %. Dlouhodobá hodnocení studií prokázala, že indukční konvenční léčba typu ABVD selhává až u 40 % pacientů (5, 6). Tito pacienti byli v druhé linii většinou léčeni salvage (záchrannou) terapií s následnou vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací periferních kmenových buněk. Tato léčba přibližně u poloviny z nich selhává a většina těchto pacientů zemře do 3 let (3).

Ke zlepšení prognózy pacientů s pokročilým stadiem Hodgkinova lymfomu došlo až v 90. letech minulého století zavedením nových terapeutických schémat s intenzifikací času a dávky. Jejich užití bylo umožněno díky pokrokům v podpůrné léčbě, konkrétně použitím růstových faktorů (G-CSF). German Hodgkin Study Group (GHSG) vytvořila účinnou polychemoterapii BEACOPP eskalovanou s intenzifikací dávky i času (bleomycin, etopozid, doxorubicin, cyklofosfamid, prednison, prokarbazin), která má pětileté PFS 85 %. Kontrola tumoru je u této terapie o 18 % lepší než ABVD po 10 letech. Celkového přežití je lepší o 11 %. BEACOPP eskalovaný (eskal) má význam zejména u pacientů s rozsáhlým postižením a špatnou prognózou (7, 8, 9). V dalších letech prokázaly plánované prospektivní a kontrolované studie s intenzifikovanou chemoterapií BEACOPP eskal. na dostatečném počtu pacientů snížení procenta primárních progresí a časných relapsů. V USA byl používán protokol chemoterapie Stanford-V. První výsledky pilotní studie (pacienti léčeni jen na Standfordské universitě) byly velmi slibné. Dlouhodobé výsledky randomizované studie však nezjistily žádné výhody Stanford-V ve srovnání s ABVD (10). Na rozdíl od těchto výsledků prokázal BEACOPP eskal. výrazně lepší výsledky než ABVD a/nebo ABVD – „like“ režimy, a to nejen v GHSG HD9 studii, ale také v jiných randomizovaných klinických studiích (3).

Do popředí však začaly vystupovat pozdní následky léčby. Nejzávažnější je kardiotoxicita a sekundární malignity (4). Studie HD9 (1993–1998) prokázala i po 10 letech sledování signifikantně lepší výsledky (FFTF a OS) chemoterapie 8x BEACOPP eskal. než konvenční COPP/ABVD, nebo 8x bazální BEACOPP (BB), a to i přes vyšší procento sekundárních malignit (AML/MDS) (9). Cílem dalších studií bylo snížit akutní i dlouhodobou toxicitu při zachování stejné účinnosti léčby. Studie HD12 (1999–2002) zjišťovala, zda je možné snížit dávku chemoterapie BEACOPP eskal. (8x BEACOPP eskal. srovnávala se 4x BEACOPP eskal. + 4x BEACOPP bazis) a radioterapie (RT), s RT a/nebo vynecháním RT 30 Gy na iniciační bulk/reziduální tumor. Konečné hodnocení neprokázalo signifikantně význam redukce chemoterapie (8x BEACOPP eskal. vs. 4x BEACOPP eskal. + 4x BEACOPP bazální), ani význam vynechání RT u pacientů s reziduem po chemoterapii (11).

Zavedení FDG – PET (zobrazujícího metabolickou aktivitu tumoru) umožnilo přesnější hodnocení odpovědi tumoru na léčbu. Předmětem výzkumu se stalo posouzení viability reziduálního tumoru po ukončené chemoterapii a možnost posouzení odpovědi tumoru při časně provedeném FDG – PET po 1–4 cyklech chemoterapie (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Studie HD15 (2003–04/2008) znamenala další redukci intenzity chemoterapie (8x BEACOPP eskal. vs. 6x BEACOPP eskal. vs. 8x BEACOPP 14) a RT (na rozdíl od HD9 a HD12 jen PET pozitivního reziduálního tumoru $\geq 2,5$ cm). Pozn. BEACOPP 14 je časově intenzifikovaný BEACOPP bazální. Na 11. ICML v Luganu 06/2011 byly prezentovány výsledky konečného hodnocení studie HD15 z 03/2011. Signifikantně lepší výsledky mělo ve srovnání s ramenem A (8x BEACOPP eskal.) rameno B se šesti cykly chemoterapie BEACOPP eskal. + RT jen PET pozitivního rezidu v hodnotě pětiletého FFTF, PFS a OS. Nižší toxicita léčby (hodnoty mortality na akutní toxicitu léčby, % AML/MDS), lepší kontrola tumoru (méně pacientů se selháním léčby). Výsledky ramene C (8x BEACOPP 14) nebyly horší než rameno A (8x BEACOPP eskal.). Díky signifikantně lepším výsledkům chemoterapie 6 cyklů BEACOPP eskal. s následnou radioterapií jen PET pozit. rezidua $\geq 2,5$ cm bude tato strategie novým standardem léčby GHSG pokročilého HL. V tomto smyslu bude aktualizovaná probíhající studie HD18. Nabízí se otázka, proč vykazuje méně toxické rameno B (jen 6 cyklů) lepší kontrolu tumoru. Hypoteticky je možno uvažovat následovně: po 6 BEACOPP eskal. bylo více PET pozitivních pacientů. Ve srovnání s ramenem A (8 cyklů) bylo

po 6x BEACOPP eskal. více pacientů FDG – PET pozitivní a následovala u nich RT na reziduální tumor. Vysvětlením může být fakt, že význam má právě vhodnější timing RT u ramene B (vznik rezistence u 8 BEACOPP eskal. v PET pozitivních oblastech tumoru??), zatím nepublikované výsledky.

Další optimalizace primární léčby pokročilých stadií Hodgkinova lymfomu a stratifikace léčby pomocí FDG – PET je cílem současně probíhající akademické, multicentrické prospektivní studie GHSG HD18 (18). Podle odpovědi tumoru na léčbu (zjišťuje se pomocí pozitronové emisní tomografie, provedené po druhém cyklu chemoterapie BEACOPP eskal.) je léčba časně individualizovaná. Intenzivně jsou dále léčeni jen pacienti, u kterých je časná odpověď na léčbu nedostatečná. Radioterapie je indikovaná jen u pacientů s aktivní nádorovou tkání v reziduu tumoru (detekováno opět pomocí PET) a tedy s nedostatečnou odpovědí tumoru po skončené chemoterapii. U pacientů s dobrou odpovědí je tak dosaženo nižší akutní i dlouhodobé toxicity bez ovlivnění výsledků léčby.

Cílem je prokázat zlepšení hodnot PFS (primární cíl studie) u pacientů s pozitivním PET po chemoterapii 2x BEACOPP eskal., léčených experimentální terapií 8x BEACOPP eskal + rituximab ve srovnání se standardní léčbou samotnou chemoterapií 8x BEACOPP eskal. Obdobně studie nepředpokládá zhoršení PFS u pacientů PET 2 negativních, kteří budou v experimentálním rameni léčeni jen 4 cykly BEACOPP eskal. ve srovnání se standardním ramenem (8x BEACOPP eskal.). Sekundárními cíly studie je OS, akutní a pozdní toxicita terapie, podíl sekundárních neoplazií, kompletních remisí, stanovení prognostického významu PET 2 a procenta úmrtí na HL. Součástí studie HD18 je sledování kvality života pacientů (QoL), která informuje o subjektivním vnímání onemocnění. Spolu s orgánovou toxicitou může dokumentovat následky různých modalit terapie (18).

V poslední době je často používán v souvislosti s léčbou HL termín „personalizovaná medicína“. Rozumíme tím nejen chemoterapii a RT určenou podle stadia a rizikových faktorů, ale i léčbu individualizovanou podle odpovědi tumoru, zjišťovanou pomocí FDG-PET: časně indikovaný, i PET po ukončené chemoterapii, který nám ozřejmí viabilitu reziduální tkáň. Znalosti v oblasti biologie HL umožnily vývoj nových léků, cílících přímo na receptory buněk tumoru. Ve studiích jsou testovány monoklonální protilátky: anti CD30, anti CD 40 (samotné) anebo v kombinaci s chemoterapií: ABVD 1anti CD20 (Rituximab), ABVD + Bevacizumab. Další studie

testují imunomodulační látky (Lenalidomid), HDAC inhibitory (např. Panobiotat), mTOR inhibitor (Temozolomid) a mnohé další (19). Nové trendy v léčbě HL přinášejí naději na další snížení akutní i dlouhodobé toxicity.

Závěr

Jsou-li pacienti léčeni podle posledních poznatků moderní medicíny, jsou v 85–95 % vyléčitelní a jejich naděje na přežití je více než 40 let. Morbiditu u vyléčených pacientů výrazně ovlivňují pozdní následky léčby, které zhoršují kvalitu i délku jejich života. Nejzávažnějšími z nich je kardiotoxicita a sekundární malignity. Během posledních dvaceti let (během poslední dekády minulého století a první dekády 21. století) se GHSG podařilo v randomizovaném srovnání mezinárodních prospektivních multicentrických studií (HD12, HD15) zachovat výborné výsledky léčby prokázané ve studii HD9 při snížené toxicitě léčby. Výrazně byl redukován počet pacientů léčených po intenzifikované chemoterapii radioterapií (71 %, 38 % a 11 % ve studiích HD9, 12, 15). Konečné hodnocení studie HD15 stanovilo nový standard chemoterapie pokročilých stadií HL: jen 6x BEACOPP eskal.

Současně probíhající studie HD 18 v tomto trendu pokračuje. Další naděje jsou vkládány do nových biologických léků, které cílí přímo na receptory maligních buněk (monoklonální protilátky, imunomodulační látky, HDAC a mTOR inhibitory).

Pacienti profitují z účasti v mezinárodních multicentrických prospektivních studiích. Významnou evropskou skupinou je German Hodgkin Study Group (GHSG), řízená Univerzitou v Kolíně nad Rýnem. Na tuto skupinu jsou napojeny stovky center z Německa, Rakouska, Švýcarska, Nizozemí a z České republiky.

V rámci České republiky je dobře zorganizovaná diagnostika a léčba pacientů s HL do

hematoonkologických center. Větší zkušenost pracovních týmů v oblasti diagnostiky, léčby a dalšího sledování pacientů je pro pacienty nesporným benefitem. V rámci zapojení do mezinárodních studií (u nás především GHSG) jsou cenné možnosti rychlého předávání informací o nežádoucích účincích a/nebo zvýšeném výskytu komplikací léčby a možnost konzultací s centrem studie.

Literatura

1. Rosenwald A, Küpers R. Pathology and molecular pathology of Hodgkin lymphoma. In: Engert A, Horning SJ, eds. Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma. PA: Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2011: 33–48.
2. Glaser SL, Chang ET, Clarke CA, et al. Epidemiology. In: Engert A, Horning SJ, eds. Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma. PA: Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2011: 3–20.
3. Diehl V, Behringer K, Raemaekers J, Advani R, Horning SJ. Treatment of Stage III-IV Hodgkin Lymphoma. In: Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, et al. Hodgkin Lymphoma, PA Lipincott Williams & Wilkins 2007, 2nd Edition; 254–271.
4. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long – term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin disease. J Clin Oncol 2003; 21: 3431–3439.
5. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327: 1478–1484.
6. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al. Alternative versus hybrid and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: Ten-year results. J Clin Oncol 1996; 14: 1421–1430.
7. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339: 1506–1514.
8. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348: 2386–2395.
9. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009; 27: 4548–4554.
10. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin, et al. A. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 2002; 20(3): 630–637.
11. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of BEACOPP escalated compared with 4 cycles of BEACOPP escalated followed by 4 cycles of BEACOPP baseline with or

without radiotherapy in patients in Advanced Stage Hodgkin lymphoma: Final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2011, accepted for publication.

12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 579–586.
13. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 571–578.
14. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostic superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007; 25(24): 3746–3752.
15. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnec M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. Ann Oncol 2010; 21(6): 1222–1227.
16. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 112(10): 3989–3994.
17. Markova J, Kobe C, Skopalova M, Kozak T. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. Ann Oncol 2009; 20(7): 1270–1274.
18. HD18 für Fortgeschrittene Stadien. Therapieoptimisierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms. Therapiestratifizierung mittels FDG-PET. 3. Gesamtauflage August 2009, Version 3.0. Eudra-CT Nummer: 2007 – 003187–22. Studienzentrale der GHSG Klinikum der Universität zu Köln (www.ghsg.org).
19. Eichenhauer DA, Engert A. Personalized medicine in Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Horning SJ, eds. Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma. PA: Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2011: 367–372.

MUDr. Jana Marková

Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10 – Vinohrady
markova@fnkv.cz
