

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Optymalizacja chemio- i radioterapii w leczeniu I linii chłoniaka Hodgkina



## Optimization of chemo- and radiotherapy in the first line treatment of Hodgkin lymphoma

Tomasz Wróbel\*

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 21.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- chłoniak Hodgkina
- ABVD
- BEACOPP

Keywords:

- Hodgkin lymphoma
- ABVD
- BEACOPP

#### A B S T R A C T

Hodgkin lymphoma is a disease with good prognosis. Using modern combined modalities, such as chemo- and radiotherapy, up to 90% of patients with limited-stage disease can be cured. However 20–30% of patients with advanced disease fail to achieve durable remission. ABVD has been considered in many countries as a standard treatment. This standard is currently challenged by more intensive BEACOPP protocol. To reduce toxicity without losing efficacy there are many attempts to tailor therapy using clinical prognostic factors or PET guided therapy. This article summarizes current possibilities of first line treatment of Hodgkin lymphoma with chemo- and radiotherapy.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*; HL) należy do nowotworów układu chłonnego o dobrym rokowaniu. Jednak, mimo wysokiej skuteczności terapii I rzutu, niepowodzenia leczenia (nawrót lub oporność) obserwuje się u ok. 10–15% chorych we wczesnych stadiach i nawet do 30% w stadiach zaawansowanych.

### Czynniki rokownicze w HL

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzownym składnikiem racjonalnego postępowania przeciwnowotworowego. Dla stadiów I–II wg Ann Arbor HL stosuje się systemy

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 717 842 576.

Adres email: [tomasz.wrobel@umed.wroc.pl](mailto:tomasz.wrobel@umed.wroc.pl)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.011>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

**Tabela I – Okresy kliniczne chłoniaka Hodgkina według GHSG (German Hodgkin Study Group) lub EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte)**  
**Table I – Clinical stages of Hodgkin's lymphoma according GHSG or EORTC/GELA**

Okres choroby	Kryteria	
	GHSG	EORTC/GELA
Stadium wczesne	CS I-II Brak czynników ryzyka	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) Brak czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I, CSIIA $\geq 1$ czynnikiem ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c/d	CS I-II (lokalizacja nadprzeponowa) $\geq 1$ czynnikiem ryzyka
Stadium zaawansowane	CS IIB z czynnikami ryzyka a/b CS III-IV	CS III-IV

CS – stadium kliniczne, A – brak objawów ogólnych, B – występowanie objawów ogólnych

prognostyczne wg GHSG (German Hodgkin Study Group) lub EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). Wyróżniają one chorych w stadium wczesnym (stadium kliniczne I-II bez czynników ryzyka) oraz pośrednim (stadium kliniczne I-II z obecnością czynników ryzyka) – patrz [tabela I i II](#). Ponadto wszyscy chorzy w stadium klinicznym III-IV, a w systemie GHSG także pacjenci w stadium IIB z dużą masą w śródpiersiu lub lokalizacją pozawęzłową są zaliczani do stadium zaawansowanego [1]. Connors i wsp. zakwestionowali zasadność stosowania europejskich (GHSG, EORTC) klasyfikacji wczesnych stadiów choroby na niskie i pośrednie/wysokie ryzyko. Retrospektywnej analizie poddali 416 chorych leczonych ABVD +/- radioterapia. Pacjenci w stadium IIA z bulki i IIB byli leczeni podobnie jak chorzy w stadiach zaawansowanych, czyli 6–8 cykli ABVD. Odsetek nawrotów w tej grupie chorych był taki sam jak w stadiach zaawansowanych i wynosił ok. 20% w przeciwieństwie do pacjentów w stadium IA, IIA, u których odsetek nawrotów wynosi ok. 5%. Zatem, zdaniem autorów kanadyjskich, przebieg kliniczny choroby zaliczanej do stadiów wczesnych z obecnością niekorzystnych czynników ryzyka nie odbiega od stadiów zaawansowanych [2].

Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (International Prognostic Score; IPS) zaproponowany w 1998 r., na który składają się: wiek  $>45$  lat, płeć męska, stadium IV, stężenie Hb  $<10,5$  g/dl, albuminy  $<4$  g/dl, leukocyty  $>15,000/\text{mm}^3$ , limfopenia  $<600/\text{mm}^3$  lub  $<8\%$  w rozmazie krwi obwodowej, pozostaje ważnym narzędziem stratyfikującym chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina. Poprawa wyników leczenia HL sprawiła jednak, że w ostatnich latach kwestionuje się predykcyjne znaczenie IPS. Badacze amerykańscy

zaprezentowali nowy 3-czynnikowy wskaźnik prognostyczny (3-factor prognostic score; PS-3). Na podstawie prospektywnej analizy 854 chorych ustalono, że jedynie trzy czynniki ryzyka z oryginalnego IPS wpływają na czas wolny od progresji oraz na całkowite przeżycie: wiek  $>45$  r., poziom Hb  $<10,5$  g/dl oraz stadium kliniczne IV. W zależności od ilości tych czynników określono cztery grupy ryzyka (brak czynników ryzyka, 1, 2 lub obecność 3 czynników ryzyka). 5-letni czas wolny od progresji wynosił odpowiednio 83%, 74%, 68% i 63%, a całkowite przeżycie 95%, 85%, 75% i 52% [3]. W 2007 r. Gallamini i wsp. wykazali, że w zaawansowanym HL PET wykonany po 2 cyklach ABVD jest niezależnym od IPS czynnikiem prognostycznym. Rokownicze znaczenie badania PET po 2 cyklach chemioterapii u chorych we wczesnych stadiach choroby nie jest jednoznacznie potwierdzone [4]. W ostatnich latach zwraca się uwagę na znaczenie komórek mikrośrodowiska w rozwoju nowotworów układu chłonnego. Steidl i wsp. wykazali rokownicze znaczenie makrofagów CD 68+ u chorych na HL. Autorzy ci udowodnili wyraźną korelację pomiędzy odsetkiem komórek CD68+ w materiale biopsyjnym a PFS i OS. Mediana PFS u chorych z obecnością  $>25\%$  komórek CD68+ wynosiła jedynie 2,7 roku. Mediany PFS nie osiągnięto natomiast u pacjentów z  $<5\%$  komórek CD68+. Obserwacje te dotyczyły zarówno chorych w stadiach wczesnych jak i zaawansowanych [5].

## Leczenie

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia.

### Chorzy w stadium wczesnym i pośrednim (CS I-IIIB z czynnikami ryzyka c/d wg GHSG)

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. Badania grupy niemieckiej (HD10) wskazują, że u chorych niskiego ryzyka (stadium wczesne choroby wg GHSG i EORTC/GELA) wystarczające jest zastosowanie 2 cykli ABVD i radioterapia na zajęte pola (involved fields radiotherapy; IFRT) 20 Gy/T [6]. Natomiast u chorych niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IFRT 30 Gy/T. Alternatywą w tej

**Tabela II – Czynniki ryzyka dla wczesnych stadiów I-II HL**  
**Table II – Risk factors for early stages I-II HL**

GSGH	EORTC/GELA
a. Guz śródpiersia MTR $>1/3$	Guz śródpiersia MTR $>1/3$
b. Lokalizacja pozawęzłowa	Wiek $\geq 50$ r.
c. OB $>50$ mm/h bez objawów B; $>30$ mm/h z objawami B	OB $>50$ mm/h bez objawów B $>30$ mm/h z objawami B
d. Liczba zajętych grup węzłowych $\geq 3$	Liczba zajętych grup węzłowych $\geq 4$

MTR (mediastinal thoracic ratio)  $> 1/3$  oznacza guz śródpiersia większy niż  $1/3$  wymiaru poprzecznego klatki piersiowej.

grupie pacjentów są 2 cykle escBEACOPP + 2 cykle ABVD, a następnie IFRT 30 Gy. Przesłanką do takiego postępowania są wyniki badania HD14, które dotyczyło chorych we wczesnych stadiach HL z obecnością niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak: a) duży guz śródpiersia, b) lokalizacja pozawęzłowa, c) podwyższony OB, d) zajęte  $\geq 3$  grupy węzłów. 1665 chorych w wieku 16–60 lat randomizowano do dwóch grup: A – leczonych  $4 \times$  ABVD + 30 Gy na zajęte pola oraz B – leczonych  $2 \times$  escBEACOPP i  $2 \times$  ABVD + 30 Gy na zajęte pola. 3-letni czas wolny od niepowodzenia leczenia wynosi 87,6% dla grupy A i 94,3% dla grupy B. Odsetek niepowodzeń (progresja i wczesna wznowa) był wyższy w grupie leczonych ABVD i wynosił 5,9% w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej escBEACOPP. Zgodność z protokołem oraz odsetek wtórnych nowotworów nie różnił się między grupami [7]. Radioterapia konsolidująca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (*bulky*) zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu. W wyborze terapii wczesnych stadiów I lub IIA bez dużej masy guza (*bulky*) chłoniaka Hodgkina klinicyści stają przed wyborem dwóch opcji terapeutycznych: leczenia skojarzonego — chemio- i radioterapii na zajęte pola (na podstawie badań niemieckich HD10 i HD11) lub samej chemioterapii (na podstawie badania NCIC CTG/ECOG HD6). Dotychczas możliwości te nie zostały poddane badaniom randomizowanym. Hay i wsp. przygotowali analizę porównawczą wymienionych badań, dokonując retrospektywnej selekcji pacjentów w taki sposób, aby spełniali oni kryteria włączenia zarówno do HD6, jak i do HD10/HD11. Łącznie analizowano 406 chorych. Wnioskiem wynikającym z tej pracy jest fakt, że największą korzyść z radioterapii na zajęte pola odnoszą pacjenci, którzy nie uzyskali CR po dwóch cyklach ABVD. Czas do progresji (TTP) jak i PFS był dłuższy u osób poddanych terapii skojarzonej. Nie wykazano natomiast różnic w czasie całkowitego przeżycia [8].

Porównanie chemio- oraz radioterapii +/- chemioterapii w leczeniu wczesnych stadiów chłoniaka Hodgkina było przedmiotem badania amerykańsko-kanadyjskiego NCIC CTG/ECOG. W 2012 przedstawiono aktualizację po 12-letniej obserwacji badania, którego wyniki pierwotnie opublikowano w 2005 roku. Pacjenci z HL w stadium I–IIA byli randomizowani do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię lub do grupy leczonej naświetlaniami +/- chemioterapia. Przed randomizacją chorzy byli stratyfikowani na grupę niskiego i wysokiego ryzyka wg czynników ryzyka, takich jak: typ histologiczny LP lub NS, wiek  $< 40$  rż., OB  $< 50$  i zajęcie  $\leq 3$  grup węzłów chłonnych. W grupie z zastosowaniem radioterapii chorzy niskiego ryzyka otrzymywali jedynie subtotalne naświetlanie węzłów chłonnych (*subtotal nodal irradiation*; STNI), a chorzy wysokiego ryzyka  $2 \times$  ABVD + STNI. W grupie bez radioterapii wszyscy chorzy w zależności od odpowiedzi otrzymywali 4–6 cykli ABVD. Całkowite przeżycie w obserwacji 12-letniej było najwyższe w grupie leczonej jedynie ABVD i wynosiło 94% w porównaniu z 87% w grupie osób poddanych radioterapii. Przewaga ta wynika głównie z mniejszej liczby późnych następstw leczenia, takich jak wtórne nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe. Rezultaty tego badania wskazują na późną toksyczność radioterapii, należy jednak zwrócić uwagę, że współcześnie w leczeniu wczesnych stadiów HL stosuje się mniej radykalne techniki naświetlań, takie jak radioterapia na zajęte pola (IFRT) czy radioterapia na zajęte węzły chłonne (*involved nodal irradiation*) [9].

Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET pozostaje przedmiotem badań klinicznych. Koncepcja terapii zależnej od wczesnej odpowiedzi opiera się na danych, z których wynika, że chorzy z ujemnym badaniem PET po 2. cyklu chemioterapii należą do grupy korzystnego ryzyka. W brytyjskim badaniu RAPID u chorych w stadium I lub IIA bez *bulky* w śródpiersiu, po 3 cyklach ABVD wykonywano badanie PET. Pacjenci PET(+) otrzymywali czwarty cykl ABVD i IFRT natomiast pacjenci PET(-) byli randomizowani do dwóch grup, z których jedna otrzymywała IFRT 30 Gy, a u drugiej nie prowadzono dalszego leczenia poza wyjściowymi 3 cyklami ABVD. 3-letni PFS był nieco wyższy u chorych PET(-) poddanych radioterapii 93,8% wobec 90,7% w grupie bez dalszego leczenia. Jednak różnica ta mieściła się w wyjściowym statystycznym założeniu 7% marginesu między badanymi ramionami. Jednocześnie chorzy PET(-) nieleczeni, u których doszło do wznowy, byli skutecznie leczeni radio- lub chemioradioterapią. Jedynie czterech spośród 20 pacjentów w tej grupie było poddanych ASCT. Autorzy konkludują, że w stadium IA/IIA HL radioterapia nie jest konieczna u 75% chorych, u których uzyskano negatywną ocenę PET po 3 cyklach ABVD. Warto jednak podkreślić, że przedstawione dane mają wstępny charakter z uwagi na krótki okres obserwacji oraz relatywnie niewielką liczebność badanych grup. Ponadto kluczowe znaczenie w terapii zależnej od wczesnego wyniku PET ma wiarygodna ocena tego badania wg skali Deauville. W przypadku badania RAPID analiza obrazów PET była dokonywana w czasie rzeczywistym przez jeden centralny ośrodek, co jest trudne do uzyskania poza próbą kliniczną. Tak więc wyniki tego badania, jakkolwiek bardzo obiecujące, nie mogą jeszcze znaleźć zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [10].

Odmienne od powyższych wyniki przedstawiono natomiast we wczesnej analizie badania EORTC/Lysa/Fil Intergrup H10, które dotyczy podobnej jak RAPID populacji pacjentów leczonych w zależności od wyniku PET pod drugim cyklem ABVD. Pacjenci PET(+) otrzymywali  $2 \times$  escBEACOPP i byli poddawani radioterapii 30 Gy. Wykazano, że nawet u chorych PET2(-) ryzyko wczesnej wznowy/progresji u osób nienaświetlanych jest znacząco wyższe niż w grupie otrzymujących leczenie skojarzone. Ryzyko to dotyczy zarówno chorych bez, jak i z obecnością czynników ryzyka. Należy jednak zauważyć, że w tym badaniu nie było centralnej oceny obrazowania PET, a odsetek pacjentów PET2(+) był niższy niż w badaniu RAPID, co mogłoby wskazywać na większą ilość badań fałszywie ujemnych [11].

Leczenie skojarzone pozostaje standardem we wczesnych stadiach HL. Taki sposób postępowania zwiększa szanse wyleczenia po terapii I linii. Stosowanie radioterapii, nawet w ograniczonym zakresie, wiąże się jednak z większym ryzykiem późnych następstw (choroby układu krążenia, wtórne nowotwory). Aspekt ten ma szczególne znaczenie u dzieci i młodych pacjentów z HL. Niektórzy autorzy uważają, że korzyści z odstąpienia od radioterapii we wczesnych stadiach HL przeważają nad zwiększonym ryzykiem progresji. Zwolennicy takiego postępowania argumentują, że ryzyko progresji po samej chemioterapii jest relatywnie niewielkie, a skuteczność leczenia ratunkowego na tyle wysoka, że całkowite przeżycie chorych nienaświetlanych nie różni się istotnie od pacjentów poddanych terapii skojarzonej.

### Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III-IV wg GHSG; CS III-IV wg EORTC/GELA)

Zgodnie z zaleceniami ESMO, w leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię wg protokołu ABVD 6 (u pacjentów z CR po 4 cyklach) do 8 (u pacjentów z PR po 4 cyklach) cykli. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS >3, można zastosować 6 cykli BEACOPPesc [1]. Intensywna chemioterapia składająca się z 8 cykli eskalowanego protokołu BEACOPP z radioterapią zmian resztkowych okazała się skutecznym, lecz toksycznym sposobem leczenia zaawansowanych postaci HL. W badaniu HD9 w 10-letniej obserwacji całkowite przeżycie chorych leczonych 8 cyklami BEACOPPesc było o 11% lepsze niż w grupie COPP/ABVD [12]. Badacze z niemieckiej grupy GHSG podjęli randomizowaną próbę oznaczoną skrótem HD15 mającą na celu zmniejszenie toksyczności chemioterapii BEACOPP przy zachowaniu jej efektywności. Jednocześnie badanie to miało na celu ograniczenie stosowania radioterapii na zmiany resztkowe w zależności od wyniku badania PET. Do badania włączono 2182 z zaawansowanym HL. W zależności od zastosowanego protokołu i liczby cykli chorzy byli randomizowani do trzech grup: 8 × BEACOPPescalated (8Besc), 6 × BEACOPPescalated (6Besc) oraz 8 × BEACOPP14 (8B14). Po zakończeniu chemioterapii chorzy z masą resztkową >2,5 cm byli oceniani za pomocą PET. Tylko osoby PET(+) otrzymywały dodatkowo radioterapię (RT) 30 Gy. W obserwacji 48-miesięcznej doszło do 53 zgonów (7,5%) w grupie 8Besc, 33 (4,6%) w grupie 6Besc i 37 (5,2%) w grupie 8B14. Wyższy odsetek zgonów w grupie 8Besc był następstwem głównie toksyczności chemioterapii (15 vs 6 vs 6) i wtórnych nowotworów (13 vs 5 vs 8). Łącznie obserwowano 72 wtórne nowotwory w tym 29 ostrych białaczek i zespołów mielodysplastycznych: 19 (2,7%) po 8Besc, 2 (0,3%) po 6Besc and 8 (1,1%) po 8B14. Zarówno 5-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (*freedom from treatment failure*; FFTF) jak i 5-letnie całkowite przeżycie (*overall survival*; OS) były statystycznie najwyższe w grupie 6Besc i wynosiły odpowiednio 89,3% i 95,3. Autorzy w podsumowaniu stwierdzili, że u chorych z zaawansowanym HL zastosowanie 6 × BEACOPPesc z uzupełniającą radioterapią w zależności od wyniku PET jest bardziej skuteczne i mniej toksyczne niż 8 cykli BEACOPPesc [13]. Co ciekawe, w innej analizie retrospektywnej wykazano, że zredukowanie dawki bleomycyny i winkrystyny w BEACOPPesc nie wpływa negatywnie na skuteczność tego protokołu. Dane te wskazują, że u chorych z zaawansowanym HL możliwe jest ograniczenie intensywności chemioterapii bez zmniejszenia jego skuteczności [14].

W badaniu włoskim chorych z zaawansowanym HL porównano wyniki leczenia 6–8 cyklami ABVD z 8 cyklami BEACOPP (4 eskalowane + 4 standardowe). Założeniem tego badania była długoterminowa ocena chorych uwzględniająca także leczenie ratunkowe w przypadku niepowodzenia leczenia I linii. 7-letni czas wolny od pierwszej progresji (*freedom from first progression*; FFP) wynosił 85% dla BEACOPP i jedynie 73% dla ABVD. Ponad dwukrotnie więcej chorych w grupie ABVD (45 osób) było poddanych autotransplantacji niż w grupie BEACOPP (20 osób). Jednak czas wolny od drugiej progresji i 7-letnie całkowite przeżycie nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami (89% vs 84%). Jak

można się było spodziewać, ciężkie objawy niepożądane występowały częściej u chorych leczonych BEACOPP. Badanie to wykazało, że wprawdzie lepszą kontrolę choroby uzyskuje się początkowo za pomocą BEACOPP niż po ABVD, jednak odległe wyniki leczenia nie różnią się pomiędzy tymi dwoma zestawami [15].

Od wielu lat wybór optymalnego protokołu chemioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci chłoniaka Hodgkina pozostaje przedmiotem dyskusji. Grupa niemiecka zaleca stosowanie eskalowanego BEACOPP, wskazując na podstawie swoich badań, że protokół ten pozwala wyleczyć duży odsetek pacjentów oraz zmniejsza ryzyko nawrotów. Wielu ekspertów wskazuje jednak na toksyczność takiego postępowania (toksyczność wczesną głównie hematologiczną, która podnosi koszty leczenia i wiąże się z koniecznością hospitalizacji) oraz związanego z nim ryzyka wtórnych białaczek i zespołów mielodysplastycznych. Nie bez znaczenia, szczególnie u młodych chorych, jest znaczna toksyczność gonadalna BEACOPPesc. Stąd w wielu ośrodkach protokół ABVD pozostaje standardem leczenia jako kompromis między skutecznością a toksycznością. Zwolennicy ABVD argumentują, że krótszy PFS niż w przypadku escBEACOPP może być skompensowany skutecznym leczeniem II linii z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W konsekwencji OS dla obu protokołów jest podobny. Z drugiej strony metaanaliza z 2013 roku obejmująca ponad 10 tys. pacjentów z 14 badań klinicznych z zastosowaniem różnych cykli chemioterapii wykazała, że w leczeniu I linii zaawansowanych postaci HL 6 cykli BEACOPPesc wykazuje 10 procentową przewagę nad ABVD w odniesieniu do całkowitego przeżycia chorych. BEACOPP nie powinien być natomiast stosowany u pacjentów powyżej 60. rż. z uwagi na dużą toksyczność hematologiczną [16].

Zapewne wielu pacjentów z zaawansowanymi postaciami HL może być wyleczonych za pomocą protokołu ABVD i prawdopodobnie tylko niewielka grupa chorych odnosi korzyść z intensywnego leczenia BEACOPPesc. Jednak obecnie nie ma możliwości określenia, którzy chorzy wymagają intensyfikacji terapii w chwili rozpoznania. Podejmowane są próby intensyfikacji leczenia za pomocą BEACOPP u chorych z dodatnim wczesnym badaniem PET po drugim cyklu chemioterapii ABVD. Dotychczas nie udowodniono, aby taki sposób postępowania pozwolił zniwelować niekorzystne rokowanie związane z dodatnim wczesnym wynikiem PET.

Rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza (*bulky*) lub na zmiany resztkowe (>1,5 cm PET+) w dawce 30–36 Gy. Ostatnie dane wskazują, że radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET(-). Przykładem próby modyfikowania postępowania terapeutycznego w zależności od wyniku PET jest cytowane już badanie HD15 GHSG. Jednym z celów tego badania było ograniczenie zastosowania radioterapii u chorych z chorobą resztkową. Wśród 2137 chorych uczestniczących w tym badaniu wyodrębniono 728 pacjentów chorobą resztkową określoną jako guz >2,5 cm po leczeniu BEACOPP. W tej grupie stwierdzono 74,2% PET(-) i 25,8% PET(+). W grupie PET(-) u 28

chorych wystąpił nawrót lub zastosowano radioterapię mimo negatywnego badania PET (8 chorych), co pozwoliło określić negatywną wartość prognostyczną (*negative prognostic value*; NPV) PET na 94,6%. 3-letni czas do progresji (TTP) od wykonania badania PET wynosił 92,1% w grupie PET(-) i 86,1% w grupie PET(+). Tylko 11% chorych poddano dodatkowej radioterapii w porównaniu z 71% po BEACOPPesc w poprzednim badaniu HD9. Nie stwierdzono natomiast różnic w PFS i OS w porównaniu z poprzednimi badaniami w zaawansowanym HL. NPV badania PET wynosząca 0,95 wskazuje, że w przypadku obecności choroby resztkowej tylko chorzy PET(+) wymagają dodatkowej radioterapii. Chorzy PET(-) po BEACOPPesc nie wymagają dodatkowych naświetlań. Wyniki tego badania pokazują, że planując terapię wg wyników PET, można ograniczyć liczbę chorych wymagających naświetlań [17].

### Leczenie typu guzkowego LP HL

Ten typ choroby we wczesnych stadiach jest zaliczany do korzystnych rokowniczo. Niektórzy autorzy uważają, że w związku z tym w przeciwieństwie do klasycznej postaci HL może być leczony samą radioterapią. Badacze kanadyjscy wykazali jednak w grupie 89 chorych z wczesnym stadium NLPHL, że wprowadzenie do terapii ABVD zwiększyło odsetek 10 letnich przeżyć z 77,5% po samej radioterapii do 97% po chemio +/- radioterapii [18]. Z uwagi na obecność limfocytów B CD20+ typ guzkowy LPHL stanowi potencjalny cel dla terapii rituksimabem. Fenale i wsp. zastosowali protokół R-CHOP+/- RT u 63 chorych z NLPHL (39 stadium I/II i 24 stadium III/IV). Wyniki odniesiono do historycznej grupy kontrolnej (RT, COPP, ABVD+/-RT, R-ABVD). 5-letni PFS leczonych R-CHOP wynosił 95%, a w grupie kontrolnej 71%, nie były jednak to różnice znamienne statystycznie [19].

### Leczenie HL u chorych starszych

Leczenie pacjentów z HL powyżej 65. rż. pozostaje przedmiotem kontrowersji. Głównym problemem w tej grupie chorych jest toksyczność chemioterapii i związana z tym mniejsza intensywność leczenia, a w konsekwencji gorsze niż u młodszych chorych wyniki. Skuteczność protokołu ABVD w grupie pacjentów powyżej 60. roku życia jest niższa, a odsetek CR w tej populacji chorych wynosi 45%, przy 18% zgonów związanych z terapią [20]. Chemioterapia oparta na antracyklinach jest najbardziej skutecznym leczeniem u starszych pacjentów z zaawansowaną postacią HL. Z drugiej strony, z uwagi na wysoką toksyczność terapii mogą istnieć trudności w zastosowaniu jej u pacjentów powyżej 60. roku życia, szczególnie w grupie obciążonej schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Wybór schematu leczenia wciąż pozostaje zagadnieniem otwartym i wymaga dalszych badań.

W badaniu HD9 grupy GHSG chorzy byli randomizowani do dwóch ramion: 26 chorych leczono 8 cyklami COPP/ABVD, a 46 - 8 cyklami BEACOPP w dawkach standardowych. Wykazano, że choć protokół BEACOPP standardowy wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z COPP/ABVD (FFTF odpowiednio 74% vs 55%), to dobry wynik leczenia nie

koreluje z poprawą OS, przede wszystkim ze względu na wysoki odsetek zgonów związanych z terapią (21% vs 8% odpowiednio) [21]. Wysoka efektywność standardowego protokołu BEACOPP, ale i jego duża toksyczność, były przyczyną modyfikacji tego leczenia pod postacią ominięcia etopozydu i redukcji dawki antracyklin - BACOPP (bleomycyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Badanie niemieckie z zastosowaniem BACOPP objęło 65 chorych w wieku 60-75 lat, leczonych 8 cyklami z następową IF-RT w grupie z częściową odpowiedzią na terapię. Odsetek CR wyniósł 85%. Toksyczność III/IV stopnia według WHO obserwowano w 87% przypadków, natomiast odsetek zgonów związanych z leczeniem wyniósł 12% [22]. Kolejną próbą znalezienia kompromisu między skutecznością i toksycznością terapii było badanie GHSG z zastosowaniem protokołu PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina). Zestaw PVAG to modyfikacja ABVD z zamianą bleomycyny i dakarbazyny na prednizon i gemcytabinę. Ten ostatni lek wykazuje aktywność w HL i jest coraz częściej stosowany w leczeniu nawrotu choroby. W grupie 59 pacjentów w wieku 60-75 lat zastosowano 6-8 cykli leczenia, a w przypadku braku CR dodatkową IF-RT. Toksyczność III/IV stopnia według WHO obserwowano u 75% chorych. Całkowitą remisję osiągnęło 78% pacjentów. W 37 miesięcznej obserwacji u 15 (10%) pacjentów stwierdzono progresję lub nawrót choroby (15%), 17 chorych zmarło, z czego 8 zgonów było związane z HL, a jeden z toksycznością terapii. Szacowany 3-letni PFS wyniósł 66% [23]. Protokół PVAG zawiera wyższą dawkę antracyklin w porównaniu z ABVD, co może być przyczyną jego wyższej skuteczności, z kolei brak bleomycyny i dakarbazyny redukuje toksyczność płucną i działanie mielosupresyjne. Wśród schematów leczniczych dobrze tolerowanych przez chorych powyżej 60. roku życia jest także CHOP-21. Całkowitą remisję obserwowano u 93% chorych, 3-letnie OS u 67%, 3-letnie PFS u 72% pacjentów. Pełną, zaplanowaną terapię zrealizowano u 93% chorych. Badanie to objęło jednak niewielką grupę 29 chorych, w tym 18 w zaawansowanym stadium choroby [24]. Protokół VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron, bleomycyna, prednizon) włoskiej grupy badawczej IIL (*Intergruppo Italiano Linfomi*) stał się podstawą badania SHIELD. W obu publikacjach IIL i SHIELD odsetek CR w stadiach zaawansowanych był zbliżony i wynosił 58% w IIL i 61% w badaniu SHIELD, natomiast badaniu IIL 5-letni OS wyniósł 32%, podczas gdy w SHIELD 3-letni OS to 62%. W obu przypadkach obserwowano dobrą tolerancję terapii i niewielki odsetek (3%) zgonów związanych z leczeniem. Ten sam protokół stosowany we wczesnych stadiach cechuje się bardzo dobrą skutecznością: odsetek CR wyniósł 98%, 5-letni czas wolny od nawrotu (*failure free survival*; FFS) i OS odpowiednio 79% i 94% [25, 26].

Skuteczność brentuksimabu vedotinu w terapii nawrotowych/opornych postaci HL stanowi przesłankę do zastosowania tego przeciwciała w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii zaawansowanych postaci HL. Wstępne dane dotyczące skuteczności chemioimmunoterapii, np. AVD + brentuksimab lub modyfikacje BEACOPP + brentuksimab, a także w monoterapii u starszych chorych są bardzo obiecujące. Dokładne ich omawianie przekracza jednak ramy tego opracowania.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(suppl. 6): vi55-vi58.
- [2] Connors JM, Gascoyne RD, Hopkins P, et al. Hodgkin Lymphoma Patients with Stage II B or Stage II Bulky Disease Have Advanced Disease and Should Not Be Included In Limited Stage Trials. *Blood* 2010;116:417.
- [3] Diefenbach C, Li H, Hong F, et al. Evaluation Of a Novel 3 Factor Prognostic Score (PS-3) For Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma (HL) Treated On US Intergroup E2496. *Blood* 2013;122:4277.
- [4] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.
- [5] Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362:875-885.
- [6] Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
- [7] von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-913.
- [8] Hay AE, Klimm B, Chen BE, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:3065-3069.
- [9] Meyer RM, Gospodarowicz M, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
- [10] Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial. *Blood* 2012;120:547.
- [11] Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014 Mar 17 [Epub ahead of print].
- [12] 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.
- [13] Engert H, Haverkamp C, Kobe. et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results. *Blood* 2011;118:589.
- [14] von Tresckow B, Haverkamp H, Boll B, et al. Impact Of Dose Reduction Of Bleomycin and Vincristine In Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With Beacopp: A Comprehensive Analysis Of The German Hodgkin Study Group (GHSG) HD12 and HD15 Trials. *Blood* 2013;122:637.
- [15] Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-212.
- [16] Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:943-952.
- [17] Engert C, Kobe J, Markova. et al. Assessment of Residual Bulky Tumor Using FDG-PET In Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma After Completion of Chemotherapy: Final Report of the GHSG HD15 Trial. *Blood* 2012;120:764.
- [18] Savage KJ, Skinnider B, Al Mansour M, et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011 Oct 27;118 (17):4585-4590.
- [19] Fanale MA, Lai Ch, McLaughlin P, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. *Blood* 2010;116:2812.
- [20] Böll H, Gørgen M, Fuchs M, et al. Fuchs Feasibility and Efficacy of ABVD In Elderly Hodgkin Lymphoma Patients: Analysis of Two Randomized Prospective Multicenter Trials of the German Hodgkin Study Group (HD10 and HD11). *Blood* 2010;116:418.
- [21] Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9 elderly). *Ann Oncol* 2005;16:124-131.
- [22] Halbsguth T, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2010;116:2026-2032.
- [23] Böll B, Brendenfeld H, Gørgen H, et al. Phase II study of PVAG (prednisolone, vinblastine, adriamycin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2011;118:6292-6298.
- [24] Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line treatment therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:570-576.
- [25] Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004;15:123-128.
- [26] Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012;119:6005-6015.