

Czy u chorych na wczesnego chłoniaka Hodgkina należy stosować uzupełniającą radioterapię? Głos na tak

Ewelina Łata-Woźniak^{1,2}, Aleksandra Łacko^{1,2}



¹Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Zdjęcia: archiwum

Chłoniak Hodgkina należy do najbardziej promieniowrażliwych i chemiowrażliwych nowotworów. Radioterapia pełni kluczową rolę w jego leczeniu we wczesnym stadium zaawansowania, jako komponenta leczenia skojarzonego. Istotną kwestią pozostaje późna toksyczność takiego leczenia. Nowoczesne podejście do radioterapii, które obejmuje zaawansowane techniki napromieniania oraz redukcje dawek i obszarów tarczowych, pozwoliło na zmniejszenie wczesnej oraz późnej toksyczności. W ostatnich latach coraz częściej stawiane jest pytanie o konieczność uzupełniającej radioterapii we wczesnych stadiach chłoniaka Hodgkina. Praca ta jest próbą odpowiedzi na to pytanie w świetle ostatnio opublikowanych dowodów naukowych.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 1: 31–34

Key words: chłoniak Hodgkina, chemioterapia, radioterapia, leczenie skojarzone

Wstęp

Chłoniak Hodgkina jest jednym z najbardziej promieniowrażliwych i chemiowrażliwych nowotworów. Najczęściej chorują na niego ludzie młodzi między 20. a 40. rokiem życia [1]. U większości pacjentów chorobę rozpoznaje się już we wczesnych jej stadiach, co pozwala na skuteczną rekonwalescencję i długoletnie przeżycie.

Kluczową rolę w terapii wczesnych stadiów chłoniaka Hodgkina pełni radioterapia. Historycznie była ona pierwszą metodą leczenia tej choroby. Jednak wykazanie przewagi leczenia skojarzonego na wiele lat ustaliło schemat postępowania w przypadku rozpoznania chłoniaka Hodgkina. Rola

samodzielnej chemioterapii we wczesnych zaawansowaniach nie została dokładnie zdefiniowana i od wielu lat jest przedmiotem niekończących się dyskusji.

Przegląd głównych badań dotyczących leczenia skojarzonego wczesnego stadium chłoniaka Hodgkina

Badania niemieckiej grupy ds. chłoniaków – German Hodgkin Study Group (GHSg), ustaliły standardy postępowania w I i II stadium według klasyfikacji Ann Arbor. Na podstawie badania HD10 stwierdzono, że u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi 2 cykle chemioterapii ABVD (doksorubicyna,

How to cite:

Łata-Woźniak E, Łacko A. Should adjuvant radiotherapy be used in patients with early stage Hodgkin's lymphoma? A vote for yes. NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 29–32.

bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) z uzupełniającym napromienianiem regionu pierwotnie zajętych węzłów chłonnych (*involved field radiotherapy* – IF-RT) w dawce 20 Gy, jest równie skutecznym oraz mniej toksycznym schematem niż 3 cykle ABVD z radioterapią w dawce 30 Gy [2]. Z kolei u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zalecanym sposobem postępowania jest schemat składający się z 4 cykli ABVD lub – u osób młodszych (poniżej 60. roku życia) – także chemioterapii według programu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazylna, prednizon) oraz IF-RT w dawce 30 Gy [3].

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) standardem postępowania jest leczenie skojarzone, obejmujące chemioterapię z radioterapią [1]. Współczesne metody leczenia zapewniają bardzo duży odsetek wyleczeń w tej grupie chorych. Stąd też odległe powikłania leczenia stanowią coraz większy problem terapeutyczny. Powszechnie znane są późne powikłania radioterapii, głównie w kontekście wtórnych nowotworów. Z kolei dane na temat odległej toksyczności leczenia systemowego są mniej znane. Wprowadzenie nowoczesnych, wysoce skutecznych i mniej toksycznych schematów chemioterapii powoduje, że radioterapia jawi się jako staroświecka metoda. Stąd pytanie: czy możemy zrezygnować z uzupełniającego napromieniania u pacjentów we wczesnym stadium chłoniaka Hodgkina?

Wyłączna chemioterapia a leczenie skojarzone

Pierwsze doniesienia, które porównywały wyłączną chemioterapię z leczeniem skojarzonym, wykazały lepszą kontrolę choroby u pacjentów leczonych z udziałem radioterapii [4–6]. Według niektórych taka różnica dotyczy jedynie pacjentów we wczesnym stadium z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, według innych jest wprost przeciwnie [4–6]. Niewątpliwą wadą wczesnych badań są nieaktualnie już dziś metody leczenia. Zaliczyć do nich należy stosowane wcześniej duże pola napromieniania oraz brak badania PET, i to zarówno w trakcie wstępnej oceny zaawansowania, jak i w celu oceny odpowiedzi metabolicznej po chemioterapii. Dane uzyskane na podstawie przytoczonych wyżej badań są dość niejednoznaczne i zainicjowały debatę na temat konieczności radioterapii uzupełniającej u pacjentów z wczesnym chłoniakiem Hodgkina. Ta debata trwa nadal.

Próbą zajęcia głosu w tej dyskusji jest kilka badań, jakie ostatnio przeprowadzono [7–9]. Nieodłączną częścią protokołu było badanie PET, które zostało wykorzystane do oceny zaawansowania choroby oraz wczesnej oceny efektów jej leczenia. Ramię eksperymentalne badania stanowili pacjenci z całkowitą remisją po 2–3 cyklach leczenia systemowego, których kwalifikowano do wyłącznej chemioterapii bądź leczenia skojarzonego. Według powyższego schematu przeprowadzono 3 duże, randomizowane badania: RAPID (UK NCRI), HD16 (GHS) oraz H10F/U (EORTC/GELA/FIL) [10]. I o ile główna

koncepcja tych badań była podobna, to różniły się one w kilku szczegółach.

Po pierwsze, żadne z nich nie zastosowało aktualnego standardu postępowania jako ramienia kontrolnego. Po drugie, badanie H10 wprowadziło ograniczoną objętość napromieniania (*involve node radiotherapy* – IN-RT). Ponadto pozostałe badania stosowały konserwatywny sposób podania radioterapii, tj. *involve field radiotherapy* (IF-RT). Wszystkie one różnią się także w odniesieniu do stosowanych dawek, i co ważne – jedynie w badaniu GHS HD16 podano „współczesne” dawki promieniowania, czyli 20 Gy u pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Różnice dotyczą także chemioterapii. Jedynie w badaniu HD16 pacjenci z korzystnymi czynnikami rokowniczymi otrzymali 2 cykle ABVD. W pozostałych przypadkach chorzy otrzymali co najmniej 3 cykle chemioterapii według schematu ABVD.

W grupie pacjentów leczonych wyłączną chemioterapią wykazano istotną różnicę w czasie wolnym od progresji. W badaniu RAPID po 3 latach obserwacji różnica ta wyniosła 3,8% na korzyść leczenia skojarzonego. Z kolei w badaniu H10 u pacjentów leczonych w sposób skojarzony oraz wyłączną chemioterapią 5-letni czas wolny od progresji wyniósł odpowiednio 99% oraz 87,1%. Należy podkreślić, że zwiększone ryzyko nawrotu choroby nie przełożyło się w obu tych badaniach na pogorszenie przeżyć całkowitych w grupie pacjentów leczonych wyłączną chemioterapią. Dotychczas nie opublikowano wyników badania HD16, ale wczesne analizy przedstawione w 2018 roku w formie abstraktu na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii sugerują podobne wyniki.

W 2017 roku ukazała się metaanaliza Cochrane, która dotyczyła leczenia skojarzonego pacjentów z rozpoznaniem wczesnego chłoniaka Hodgkina [11]. Główne wnioski są porównywalne do wyników wyżej wymienionych badań. Gdy w obu ramionach zastosowano identyczną liczbę kursów chemioterapii, to w przeżyciu ogólnym (*overall survival* – OS) u pacjentów leczonych samodzielnie chemioterapią, w stosunku do leczonych metodą skojarzoną, nie zaobserwowano żadnej różnicy. U osób leczonych samodzielnie chemioterapią opisano krótszy czas do progresji choroby (*progression free survival* – PFS). Co istotne, nie wykazano różnic w śmiertelności związanej z infekcjami, wtórnymi nowotworami oraz schorzeniami kardiologicznymi. Natomiast przy zastosowaniu różnej liczby kursów chemioterapii w obu ramionach trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat PFS i OS z powodu niskiej jakości dowodów i heterogenności badań. W podgrupie pacjentów z wczesnym chłoniakiem Hodgkina i o korzystnym rokowaniu wykazano przewagę leczenia skojarzonego w kontekście PFS. Natomiast u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi takiej przewagi nie wykazano.

Omówione badania nie zostały zaprojektowane w optymalny sposób, czyli taki, który pozwoliłby na sformułowanie jednoznacznego wniosku, że u pacjentów z wczesnym chłoniakiem Hodgkina o korzystnym rokowaniu wyłączna

chemioterapia jest równie skuteczna co aktualnie stosowane standardy leczenia skojarzonego.

Rola badania PET

Należy wspomnieć jeszcze o kluczowej roli badania PET jako narzędzia służącego do oceny odpowiedzi na leczenie. Wartość oceny regresji metabolicznej po 2–3 kursach chemioterapii u pacjentów z wczesnym zaawansowaniem bez czynników ryzyka jest niejasna, a retrospektywne analizy dostarczają sprzecznych wyników. Większość naukowców przychyliła się jednak do opinii, że takie badanie należy wykonać w tej grupie pacjentów [12–16]. Z kolei, u chorych znajdujących się w bardziej zaawansowanych stadiach (II stadium z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz III i IV stadium według Ann Arbor), badanie PET po 2–4 cyklach chemioterapii jest cennym wskaźnikiem prognostycznym [17, 18].

Warto także podkreślić, że w dużych badaniach z randomizacją ocena wyniku badania PET była weryfikowana przez panel ekspertów. W codziennej praktyce normą jest bazowanie na niezależnym opisie specjalisty medycyny nuklearnej, co może powodować pewne różnice w interpretacji wyników. Czy jest to wystarczający parametr do oceny zaawansowania choroby? Okazuje się, że niekoniecznie, ponieważ coraz więcej danych publikowanych w literaturze fachowej udowadnia, że bardziej obiektywnymi wskaźnikami mogą być także inne parametry, takie jak np. metaboliczna objętość guza (*metabolic tumor volume* – MTV) oraz całkowita glikoliza zmiany (*total lesion glycolysis* – TLG) [19].

Innowacje w radioterapii i strategii ograniczające toksyczność napromieniania

Nowoczesne podejście do radioterapii, czyli redukcja wielkości pól napromieniania oraz zmniejszenie dawek promieniowania jonizującego, spowodowało, że spodziewana toksyczność leczenia jest mniejsza. Techniki wielkopolowe (*extended field radiotherapy* – EF-RT) wyparte zostały przez techniki napromieniania regionu pierwotnie zajętych węzłów chłonnych (*involved field radiotherapy* – IF-RT). Zapewniło to porównywalne wyniki z jednoczesnym zmniejszeniem toksyczności [20, 21]. Aktualnie, zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy Radioterapeutów zajmujących się chłoniakami (International Lymphoma Radiation Oncology Group – ILROG), zaleca się napromienianie jedynie miejsc pierwotnie zajętych (*involved site radiotherapy* – ISRT) [22]. Dotychczas brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących ISRT z IF-RT. Jednak coraz więcej doniesień sugeruje, że ograniczenie wielkości pola nie wpływa na ryzyko nawrotu choroby [22]. Trwające obecnie badanie GHSG HD17, do którego rekrutacja zamknęła się pod koniec 2019 roku, prawdopodobnie dostarczy odpowiedzi na to pytanie. Aktualne wytyczne, zarówno European Society for Medical Oncology (ESMO) jak i National Comprehensive Cancer Network (NCCN), zalecają stosowanie ISRT.

W ostatnich latach niezwykle szybko rozwija się radioterapia. Obecne techniki pozwalają nie tylko na precyzyjne

określenie obszaru tarczowego (fuzja tomografii lokalizacyjnej z badaniem MR lub PET), ale umożliwiają też precyzyjną lokalizację obszaru napromienianego (*image guided radiotherapy* – IGRT, czyli radioterapia sterowana obrazem). Do technik IGRT zaliczamy obrazowanie uzyskiwane dzięki stosowaniu systemów Electronic Portal Imaging Device, EPID, 2D-2D kV, KV- CBCT, MV-CBCT, MVCT czy USG. Nowoczesną techniką jest także terapia 4D, gdzie czwartym wymiarem jest czas. Niebywałą zaletą tej metody, zwłaszcza w przypadku zmian zlokalizowanych w okolicy klatki piersiowej, jest dostosowanie do zmiany pozycji obszaru tarczowego w trakcie seansu leczenia. I co dodatkowo ważne, na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat zmienił się także sposób leczenia napromienianiem. Tradycyjna technika konformalna (*conformal radiotherapy*) 3D-CRT wypierana jest przez techniki z zastosowaniem intensywnej modulacji wiązki (*intensity modulated radiotherapy* – IMRT).

Wszystkie te techniki umożliwiły bardziej plastyczne dopasowanie rozkładu dawki do obszaru tarczowego oraz zmniejszenie dawek w narządach krytycznych. To z kolei przełożyło się na mniejszą toksyczność radioterapii [23].

Podsumowanie

Należy podkreślić, że pacjenci, u których zdiagnozowano nawrót choroby, wymagają intensywnego leczenia 2. linii, niejednokrotnie z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Leczenie takie może skutkować istotną wczesną oraz późną toksycznością, która często przewyższa toksyczność pierwotnego leczenia skojarzonego. Szacuje się, że jedynie połowa chorych osiągnie długotrwałą remisję nowotworu.

Ze względu na dotychczasowy brak przekonujących danych umożliwiających zastosowanie wyłącznej chemioterapii, standardem leczenia wczesnych stadiów chłoniaka Hodgkina nadal jest terapia skojarzona. Wytyczne ESMO zalecają, aby we wczesnych stadiach chłoniaka Hodgkina stosować leczenie skojarzone. Z kolei wytyczne NCCN dopuszczają stosowanie wyłącznej chemioterapii jedynie w wąskiej grupie pacjentów spełniających wszystkie kryteria korzystnego rokowania. Co prawda, nowoczesne techniki radioterapii potencjalnie zmniejszają ryzyko późnych powikłań, ale dłuższe obserwacje są nadal konieczne, choćby w celu potwierdzenia tej tezy. I, co równie ważne, jeżeli tylko istnieje taka możliwość, chorzy powinni być dopuszczani do udziału w prospektywnych badaniach klinicznych z randomizacją.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Ewelina Łata-Woźniak
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
Katedra Onkologii
Plac Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: ewelina.lata-wozniak@umed.wroc.pl

Received and accepted: 5 Jul 2019

Prezentujemy jeden z głosów w debacie. Drugi uczestnik debaty nie przedstawił swojego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv19–iv29, doi: 10.1093/annonc/mdy080, indexed in Pubmed: 29796651.
2. 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(7): 640–652, doi: 10.1056/NEJMoa1000067, indexed in Pubmed: 20818855.
3. Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(27): 4199–4206, doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018, indexed in Pubmed: 20713848.
4. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol.* 2013; 31(12): 1562–1568, doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266, indexed in Pubmed: 23509321.
5. Wolden SL, Chen Lu, Kelly KM, et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26): 3174–3180, doi: 10.1200/JCO.2011.41.1819, indexed in Pubmed: 22649136.
6. Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica.* 2017; 102(10): 1748–1757, doi: 10.3324/haematol.2017.167478, indexed in Pubmed: 28912173.
7. Raemaekers JMM, André MPE, 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; 32(12): 1188–1194, doi: 10.1200/JCO.2013.51.9298, indexed in Pubmed: 24637998.
8. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(17): 1598–1607, doi: 10.1056/NEJMoa1408648, indexed in Pubmed: 25901426.
9. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. PET-Guided Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD16 By the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2018; 132(Supplement 1): 925–925, doi: 10.1182/blood-2018-99-114519.
10. Svane IM, Pedersen AE, Johansen JS, et al. Vaccination with p53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56(9): 1485–1499, doi: 10.1007/s00262-007-0293-4, indexed in Pubmed: 17285289.
11. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD007110, doi: 10.1002/14651858.CD007110.pub3, indexed in Pubmed: 28447341.
12. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol.* 2009; 20(11): 1848–1853, doi: 10.1093/annonc/mdp071, indexed in Pubmed: 19541793.
13. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16(7): 1160–1168, doi: 10.1093/annonc/mdi200, indexed in Pubmed: 15939713.
14. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 910–915, doi: 10.1093/annonc/mdq549, indexed in Pubmed: 20952598.
15. Kostakoglu L, Schöder H, Johnson JL, et al. Cancer Leukemia Group B. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(11): 2143–2150, doi: 10.3109/10428194.2012.676173, indexed in Pubmed: 22421007.
16. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(1): 4–12, doi: 10.1007/s00259-011-1916-8, indexed in Pubmed: 21894546.
17. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1906–1914, doi: 10.1200/JCO.2008.16.0861, indexed in Pubmed: 19273713.
18. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, et al. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma.* 2008; 49(4): 659–662, doi: 10.1080/10428190801888704, indexed in Pubmed: 18398732.
19. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood.* 2018; 131(1): 84–94, doi: 10.1182/blood-2017-04-773838, indexed in Pubmed: 29038339.
20. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14): 2835–2841, doi: 10.1200/JCO.2004.12.170, indexed in Pubmed: 15199092.
21. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(19): 3601–3608, doi: 10.1200/JCO.2003.03.023, indexed in Pubmed: 12913100.
22. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. International Lymphoma Radiation Oncology Group, International Lymphoma Radiation Oncology Group, ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(4): 854–862, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005, indexed in Pubmed: 23790512.
23. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10): 973–982, doi: 10.1200/JCO.2013.53.1228, indexed in Pubmed: 24567433.