

Hodžkino limfomos gydymo rezultatai

Eduardas Aleknavičius, Konstantinas Povilas Valuckas, Birutė Aleknavičienė,
Laura Norkienė, Giedrė Smailytė

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: Hodžkino limfoma, kombinuotas gydymas, chemoterapija, radioterapija.

Santrauka. Per pastarąjį dešimtmetį stengiamasi vis daugiau optimizuoti Hodžkino limfomos (HL) gydymą atsižvelgiant į prognostines grupes ir rizikos veiksnius. Remdamiesi Vilniaus universiteto klinikų (VUOI ir VUSL) duomenimis, atlikome retrospektyviųjų studijų ir išanalizavome 1999–2004 m. gydytų ligonių gydymo metodus bei jo rezultatus. Išanalizuotos 114 jaunesnių nei 60 metų ligonių ligos istorijos. Ligoniai buvo gydyti laikantis German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG) rekomenduotų gydymo protokolų. Ligonų amžiaus mediana – 28 metai. 83 proc. jų buvo nustatyta nodulinės sklerozės įprasta HL, didelės rizikos HL nustatyta 55 proc. pacientų, vidutinės rizikos – 38 proc., nedidelės rizikos – 7 proc.

Nedidelės rizikos grupės ligoniams skirti keturi ABVD chemoterapijos kursai, 88 proc. ligonių po chemoterapijos taikyta radioterapija (RT). Vidutinės rizikos grupės ligoniams skirti 4–6 ABVD arba rečiau (12 proc. vidutinės rizikos grupės ligonių) keturi standartiniai BEACOPP chemoterapijos kursai. Po šio gydymo 88 proc. vidutinės rizikos grupės ligonių buvo taikyta RT. Didelės rizikos grupės ligoniai dažniausiai gydyti aštuoniais eskaluotais (44 proc.) arba standartiniais BEACOPP (29 proc.) kursais. 71 proc. didelės rizikos grupės ligonių po chemoterapijos buvo taikoma RT.

Ligonų stebėjimo trukmės mediana – 65 mėnesiai. 107 (94 proc.) ligonių po pirminio gydymo pasiekta visiška ligos remisija, septyniems (6 proc.) buvo užfiksuota pirminė progresija. 12 (11 proc.) ligonių liga atsinaujino. 8 ligoniai mirė. Bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas iki ligos atkryčių nedidelės rizikos grupės ligoniams buvo 100 proc. Bendrasis išgyvenamumas nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupėse buvo atitinkamai – 95,1 ir 84 proc. Išgyvenamumas be neigiamų įvykių nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupės ligoniams buvo atitinkamai – 91,7 ir 76,2 proc.

Nedidelės ir vidutinės rizikos grupės ligoniams blogesni gydymo rezultatai buvo tiems ligoniams, kuriems taikyta išplėstinių laukų radioterapijos (EF-RT) metodika ($p < 0,05$). Didelės rizikos grupės ligonių, gydytų pagal ABVD schemą, bendrasis penkerių metų išgyvenamumas buvo geriausias, tačiau išgyvenamumas be neigiamų įvykių (70,6 proc.) ir be ligos atkryčio išgyvenamumas (81,3 proc.) taikant ABVD chemoterapiją buvo blogesni negu taikant BEACOPP chemoterapijos schemą. Tyrimo duomenimis, nebuvo statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo didelės rizikos grupės ligoniams, kuriems taikyta RT, lyginant su tais, kuriems RT netaikyta ($p > 0,05$).

Ivadas

Hodžkino limfoma (HL) pasaulyje dabar yra vienas sėkmingiausiai gydomų onkohematologinių ligų (1). Dauguma sergančiųjų yra jauni 25–30 metų žmonės, todėl, vertinant HL gydymą, svarbūs ne tik trumpalaikiai, bet ypač ilgalaikiai gydymo rezultatai – bendras išgyvenamumas ir gyvenimo kokybė (2). Vėlyvieji HL gydymo rezultatai labiausiai priklauso nuo dviejų veiksnių – pirminio gydymo veiksmingumo ir lėtinių ligų gydymo sukeltų komplikacijų (antrinių krūties,

plaučių, virškinamojo trakto, jungiamojo audinio, kraujo neoplazijų, kardiopulmoninių komplikacijų) dažnio (3). Apie 50 proc. pacientų, sergančių HL, gydymas yra pradedamas, kai liga yra vėlyvos stadijos.

Literatūros duomenimis, ligoniai, kurie buvo gydyti nuo HL, praėjus vidutiniškai 18 metų po gydymo, santykinai 6,8 karto dažniau nei bendroji populiacija miršta nuo kitų priežasčių (4). Todėl tebeieškoma ne tik labai veiksmingų, bet ir mažiausiai toksiškų HL gydymo metodų. Galbūt HL gydyti bus reikšminga

biologinė (taikinių) terapija (5) bei moduluoto intensyvumo radioterapija (6).

Per pastarąjį dešimtmetį stengiamasi vis labiau optimizuoti ir individualizuoti Hodžkino limfomos gydymą atsižvelgiant į prognostines grupes ir rizikos veiksnius. Ankstyvosios HL stadijos (angl. *early-stage disease*) dabar gydamos taikant chemoterapiją pagal ABVD schemą, derinant ją su radioterapija. Vėlyvosios stadijos HL (angl. *advanced-stage disease*) dažniausiai gydamos chemoterapija pagal BEACOPP schemą (7, 8). Radioterapijos reikšmė vėlyvųjų stadijų HL išlieka kontraversiška (9). Vėlyvųjų stadijų HL gydymo rezultatai labai pagerėjo pradėjus taikyti *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* (GHSG) pasiūlytą BEACOPP chemoterapijos schemą (2). Šiuo metu 80–90 proc. HL sergančių ligonių gali būti visiškai išgydyti, net kai liga diagnozuojama vėlyvos stadijos, nors iki 20 a. devintojo dešimtmečio pabaigos vėlyvųjų stadijų HL gydyti taikant MOPP ar kitas senesnes chemoterapijos schemas ligos atkryčio ir pirminės ligos progresavimo dažnis buvo iki 30–40 proc., 15 metų bendrasis išgyvenamumas – apie 60 proc. (10).

Sergamumas Hodžkino limfoma (HL) Europos Sąjungos šalyse – 2,2 atvejo 100 000 gyventojų. Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2007 m. sergamumas HL Lietuvoje buvo 2,1 atvejo 100 000 gyventojų (11). Lietuvoje HL gydymas per pastarąjį dešimtmetį labai pasikeitė. Mūsų tyrimo tikslas – pirmą kartą Lietuvoje įvertinti ir pristatyti sergančiųjų ankstyvosios stadijos HL, vidutinės ir didelės rizikos grupės ligonių, gydytų 1999–2004 m., gydymo rezultatus taikant šiuolaikines chemoterapijos schemas su skirtingų dydžių radioterapija.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta retrospektyvioji studija VUOI bei VUSL klinikose. Atrinkti 18–60 metų ligoniai, kuriems 1999–2004 m. diagnozuota ir gydyta HL. Iš ligonių medicininės dokumentacijos buvo surinkti šie duo-

menys: amžius, lytis, histologija (pagal 2001 m. PSO klasifikaciją), ligos stadija (pagal Ann-Arbor stadizacijos schemą), B simptomai (kitomis priežastimis nepaaiškinamas karščiavimas daugiau kaip 38°C temperatūros, prakaitavimas naktį ir (arba) liesėjimas, kai netenkama 10 proc. ir daugiau kūno masės per 6 mėn.), GHSG rizikos veiksniai (pažeisti daugiau arba trys limfmazgių regionai; ENG, viršijantis 30 mm/val., jei nėra „B simptomų“, arba viršijantis 50 mm/val., jei yra „B simptomų“; ektranodalinis (E) pažeidimas; tarpuplaučio limfmazgių konglomeratas, viršijantis 1/3 krūtinės ląstos skersmens („bulky mediastinum“), laboratorinių tyrimų rodmenys (leukocitų ir limfocitų skaičius, hemoglobino (HGB) koncentracija, C reaktyviojo baltymo (CRB), albuminų (ALB) koncentracija kraujyje), duomenys apie pirminį gydymą (chemoterapiją, radioterapiją), pirminio gydymo rezultatai (visiška remisija, pirminė progresija) ir jų datos, ligos atkryčio datos, paskutinių apsilankymų ir mirčių datos.

Rastos 169 pacientų ligos istorijos. Išsamiam įvertinimui šiai retrospektyviajai studijai atrinkta 114 ligonių, kurių gydymas atitiko gydymo protokolus. HL sergantys ligoniai, įvertinus stadiją ir rizikos veiksnius, prieš parenkant gydymą, buvo priskirti vienai iš trijų GHSG prognostinių kategorijų (1 lentelė). Visų stebėjimo pabaigos data – 2008 m. rugpjūčio 31 d.

Gydymas buvo skiriamas įvertinus ligonių prognostinę kategoriją: nedidelės rizikos grupės ligoniams buvo skiriami keturi ABVD kursai ir radioterapija; vidutinės rizikos grupės ligoniams – šeši ABVD kursai arba keturi baziniai BEACOPP kursai ir radioterapija; didelės stadijos ligoniams (pagal paciento pasirinkimą) – aštuoni bazinio arba eskaluoto BEACOPP arba aštuoni ABVD kursai, radioterapija taikyta tik į liktinę ligą arba į ligos pradžioje diagnozuotą masyvų tarpuplautį.

Ligonių charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje. Ligonių stebėjimo trukmės mediana – 65 mėnesiai. Ligonių amžiaus mediana – 28 metai. Vyrams ir mo-

1 lentelė. Sergančiųjų Hodžkino limfoma prognostinės kategorijos (N=114)

Rizikos veiksniai	Stadija		
	IA, IB, IIA	IIB	III, IV
Nėra	Nedidelės rizikos grupė, N=8 (7,0 proc.)		Didelės rizikos grupė N=63 (55,3 proc.)
≥3 l/m regionai	Vidutinės rizikos grupė N=43 (37,7 proc.)		
Didelis ENG			
Ekstranodalinis pažeidimas			
Didelis tarpuplaučio navikas			

HL – Hodžkino limfoma; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis.

2 lentelė. Pagrindinės pacientų charakteristikos

Charakteristika	Atvejų skaičius
Pacientų skaičius	114
Amžius – mediana, (min.–maks.)	28 (16–59) m.
Lytis	56 / 58 (vyrai / moterys)
Stadija	
1	1 (1 proc.)
2	64 (56 proc.)
3	32 (28 proc.)
4	17 (15 proc.)
Histologija:	
nodulinės sklerozės įprasta HL	94 (83 proc.)
mišraus ląsteliškumo įprasta HL	17 (15 proc.)
limfocitų išsekimo įprasta HL	1 (1 proc.)
nepatikslintas HL variantas	2 (2 proc.)
B simptomai	63 (55 proc.)
„Bulky“ limfmazgiai (≥5 cm)	55 (48 proc.)
Kaulų čiulpų pažeidimas	6 (5 proc.)
Rizikos veiksniai:	
≥3 limfmazgių regionai	87 (76 proc.)
aukštas ENG	62 (54 proc.)
ekstranodalinis pažeidimas	30 (26 proc.)
tarpuplaučio diametras >1/3 didžiausio krūtinės diametro	16 (14 proc.)
Rizikos grupė:	
nedidelė	8 (7 proc.)
vidutinė	43 (38 proc.)
didelė	63 (55 proc.)

HL – Hodžkino limfoma; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis.

terims liga diagnozuota vienodai dažnai. 43 proc. ligonių diagnozuota III–IV ligos stadija. 83 proc. nustatyta nodulinės sklerozės įprastinė HL. Daugiau kaip pusei (55 proc.) ligonių ligos diagnozavimo metu pasireiškė B simptomų. 55 (48 proc.) ligonių ligos diagnozavimo metu limfmazgių ar jų konglomerato skersmuo viršijo 5 cm. Didelės rizikos nustatyta 55 proc. ligonių.

Statistinė analizė

Įvertinti šie rodikliai: bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival*, OS), kuris skaičiuotas nuo HL diagnozės datos iki mirties (paskutinio stebėjimo data – 2008-08-31). Išgyvenamumas be neigiamų įvykių (angl. *event-free survival*, EFS), kuris buvo skaičiuotas nuo HL gydymo pabaigos datos iki pirminės progresijos ar ligos atkryčio (imant pirmesnę datą) arba mirties (paskutinio stebėjimo data – 2008-08-31); išgyvenamumas (angl. *disease-free survival*, DFS) be ligos atkryčio buvo skaičiuotas nuo gydymo pabaigos datos iki ligos atkryčio (paskutinio stebėjimo data – 2008-08-31).

Ligonių išgyvenamumo rezultatai pagal rizikos laipsnį ir taikytą gydymą įvertinti naudojant Kaplan-Meier'io metodą, o statistiniam palyginimui tarp kategorijų taikytas log-rank testas. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$. Statistiniai parametrai įvertinti naudojant duomenų statistinės analizės programą STATA (angl. *Stata Statistical Software*, release 7.0. 2001).

Rezultatai

Tyrimo metu buvo palyginti gydymo rezultatai priklausomai nuo ligos prognostinių parametrų. Nedidelės ir vidutinės rizikos grupės ligoniams palyginti gydymo rezultatai taikant išplėstinių laukų (angl. *extended-field RT*, toliau tekste – EF-RT) arba pažeidimo laukų (angl. *involved-field RT*, toliau tekste – IF-RT) radioterapiją

EF-RT metu buvo švitinamos visos limfinių mazgų zonos virš diafragmos (mantija) ir paraaortinė zona, jeigu buvo padidėję tarpuplaučio limfmazgiai. Subdiafragminės ligos atveju buvo švitinamos paraaortinė,

klubinės, kirkšnų zonos ir blužnis (apverstą „Y“).

IF-RT atveju buvo švitinamos tik pažeistos limfinių mazgų zonos. Didelės rizikos grupės ligoniams palyginti gydymo rezultatai taikant ABVD ir BEACOPP chemoterapijos schemas bei įvertinta radioterapijos įtaka gydymo rezultatams.

Pacientams skirtas gydymas pateikiamas 3 lentelėje. Nedidelės rizikos grupės ligoniams taikyta ABVD chemoterapija, 88 proc. skirta radioterapija (RT), daugiau kaip pusė iš jų taikyta tik pažeistų limfmazgių zonų radioterapija (IF-RT). Vidutinės rizikos grupės ligoniams buvo taikomi ABVD arba rečiau (12 proc. vidutinės rizikos grupės ligonių) standartiniai BEACOPP chemoterapijos kursai. Po šio gydymo 88 proc. vidutinės rizikos grupės ligonių buvo taikyta radioterapija, 65 proc. – IF-RT. Didelės rizikos grupės ligoniai dažniausiai gydyti eskaluotais (44 proc.) arba standartiniais BEACOPP (29 proc.) kursais. 71 proc. didelės rizikos grupės ligonių po chemoterapijos buvo

taikoma radioterapija – IF-RT (56 proc.) arba liktinių po chemoterapijos limfmazgių sričių ir (ar) ligos pradžioje nustatytų „bulky“ limfmazgių sričių RT (40 proc.).

Po pirminio gydymo 107 (94 proc.) ligonių pasiekta visiška ligos remisija, 7 (6 proc.) buvo užfiksuota pirminė progresija. Ligos atkrytis nustatytas 12 (11 proc.) ligonių, aštuoni ligoniai mirė (4 lentelė). Kiekvienam iš jų prieš tai buvo diagnozuotas progresavimas arba ligos atkrytis. Nebuvo nė vienos mirties atvejo sąlygo to gydymo šalutinio toksinio poveikio.

Geriausias bendrasis penkerių metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas be neigiamų įvykių buvo nedidelės rizikos grupės ligonių (100 proc.), blogiausias – didelės rizikos grupės ligonių (1 ir 2 pav.). Bendrasis išgyvenamumas nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupių ligonių buvo panašus, atitinkamai – 95,1 ir 84,0 proc. ($p > 0,05$). Išgyvenamumas be neigiamų įvykių nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupių

3 lentelė. Sergančiųjų Hodžkino limfoma pirminis gydymas pagal kategorijas (N=114)

Gydymo schemas	Atvejų skaičius (proc.)			
	nedidelės rizikos	vidutinės rizikos	didelės rizikos	iš viso
ABVD	8 (100)	38 (88)	17 (27)	63 (55)
Stand. BEACOPP	0 (0)	5 (12)	18 (29)	23 (20)
Esk. BEACOPP	0 (0)	0 (0)	28 (44)	28 (25)
Radioterapija	7 (88)	38 (88)	45 (71)	90 (79)
IF-RT	4 (57)	28 (74)	25 (56)	57 (64)
EF-RT	2 (29)	8 (21)	1 (2)	11 (12)
liekamieji/didelių l/m – RT	0 (0)	1 (2,5)	18 (40)	19 (21)
nėra duomenų, kokia RT	1 (14)	1 (2,5)	1 (2)	3 (3)

IF-RT – pažeidimo laukų radioterapija.

EF-RT – išplėstinių laukų radioterapija.

ABVD – doksorubicinas + bleomicinas + vinblastinas + dakarbazinas.

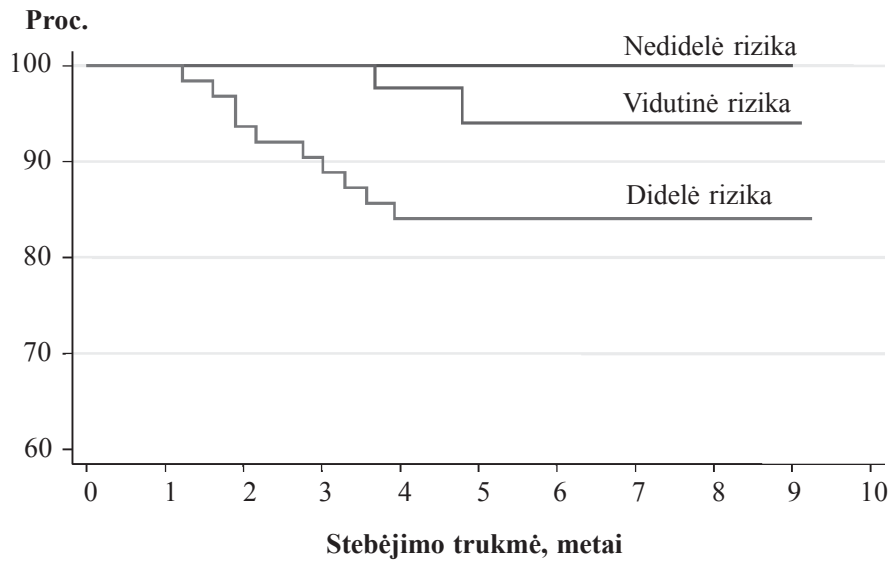
Stand. BEACOPP – bleomicinas + etopozidas + doksorubicinas + ciklofosfamid + vinkristinas + prokarbazinas + prednizolonas.

Esk. BEACOPP – kaip ir st. BEACOPP, tačiau atitinkamai 192, 200 ir 140 proc. eskaluotos ciklofosfamido, etopozido, doksorubicino dozės.

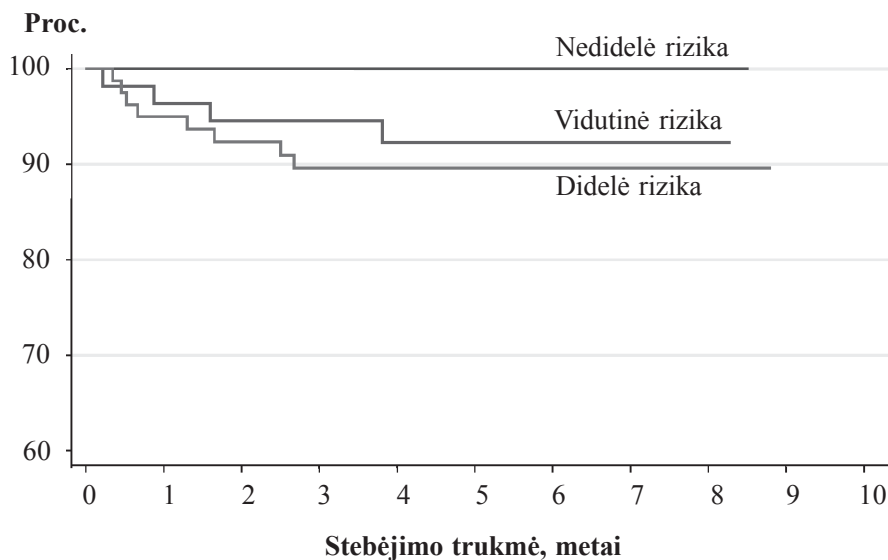
Granulocitų kolonijas stimuliuojamieji faktoriai taikyti tik esant klinikinėms indikacijoms.

4 lentelė. Sergančiųjų Hodžkino limfoma pirminio gydymo rezultatai pagal rizikos laipsnį

Charakteristika	Nedidelės rizikos	Vidutinės rizikos	Didelės rizikos	Iš viso
Visiška remisija	8 (100)	43 (100)	56 (89)	107 (94)
Pirminė progresija	0 (0)	0 (0)	7 (11)	7 (6)
Ligos atkrytis	0 (0)	4 (9)	8 (13)	12 (11)
Mirtis	0 (0)	2 (5)	6 (10)	8 (7)
Mirtis kaip pirmas neigiamas įvykis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



1 pav. Sergančiųjų Hodžkino limfoma bendrasis išgyvenamumas pagal rizikos laipsnį: nedidelė rizika, vidutinė rizika, didelė rizika



2 pav. Sergančiųjų Hodžkino limfoma išgyvenamumas be neigiamų įvykių pagal rizikos laipsnį: nedidelė rizika, vidutinė rizika, didelė rizika

ligonių tarpusavyje skyrėsi statistiškai nereikšmingai, buvo atitinkamai – 91,7 ir 76,2 proc. ($p > 0,05$).

Darydami analizę, atsižvelgėme į galimą minėtų nedidelės, vidutinės ir didelės grupės ligonių, po chemoterapijos gydytų IF-RT arba EF-RT, lyginamųjų grupių nehomogeniškumą. Nustatėme, kad nedidelės ir vidutinės rizikos grupės ligoniai, kurie gydyti IF-RT arba EF-RT, statistiškai reikšmingai skyrėsi pagal du rizikos veiksnius: IF-RT grupės ligoniams statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) dažniau nustatyti dideli („bulky“) limfmazgiai, o EF-RT grupės ligoniams statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta leukocitozė $> 15\,000$ mkl.

Grupėje ligonių, kuriems buvo skirta ABVD chemoterapijos schema didelės rizikos grupės ligonių bendrasis penkerių metų išgyvenamumas buvo geriausias – 100 proc. Tačiau penkerių metų išgyvenamumas be neigiamų įvykių (76,6 proc.) ir išgyvenamumas (81,3 proc.) be ligos atkryčio taikant ABVD chemoterapiją, buvo blogesni nei taikant standartinę ar eskaluotą BEACOPP chemoterapijos schemą (5 lentelė). Taikant BEACOPP chemoterapijos schemą, išgyvenamumas be neigiamų įvykių buvo 78,3 proc., išgyvenamumas be ligos atkryčio – 88,8 proc., tačiau skirtumas, lyginant su gydymo rezultatais

5 lentelė. Gydomo rezultatai pagal kategorijas

Rizikos grupės	5 metų išgyv. (OS) – proc. (95 proc. PI)	5 metų išgyvenimas be nei- giamų įvykių (EFS) – proc. (95 proc. PI)	5 metų išgyv. be ligos atkryčio (DFS) – proc. (95 proc. PI)
Pagal GHSG protokolą: Iš jų:	89,0 (81,4–93,6)		
Nedidelės/vidutinės rizikos grupės ligoniai			
iš viso	95,1 (81,1–98,8)	91,7 (4,0–96,8)	91,7 (4,0–96,8)
IF-RT	100	100	100
EF-RT	78,8 (38,1–94,3)	80,0 (12,6–94,6)	80,0 (12,6–94,6)
Didelės rizikos grupės ligoniai			
iš viso	84,0 (72,5–91,1)	76,2 (5,4–84,9)	
ABVD	87,8 (8,1–96,8)	70,6 (11,1–86,6)	81,3 (9,8–93,5)
BEACOPP	82,6 (5,6–90,1)	78,3 (6,1–87,7)	88,8 (4,7–95,2)
RT netaikyta	88,9 (7,4–97,1)	77,8 (9,8–91,0)	88,9 (7,4–97,1)
RT taikyta	82,2 (5,7–90,7)	75,6 (6,4–85,6)	85,8 (5,4–93,4)
Pagal kitus protokolus	59,0 (44,7–70,8)		

taikant ABVD schemą, nėra statistiškai reikšmingas ($p>0,05$) (5 lentelė).

Aptarimas

Šioje retrospektyviojoje studijoje pirmą kartą Lietuvoje įvertinome HL gydymo rezultatus priklausomai nuo ligos rizikos laipsnio ir taikyto gydymo. Vertinant ligos išplitimą pagal ligos rizikos laipsnį, 55 proc. ligonių priklausė didelės rizikos grupei, 38 proc. – vidutinės rizikos, tik 7 proc. – nedidelės rizikos grupei. Vertinant pagal Ann-Arbor klasifikaciją, 43 proc. ligonių, gydytų nuo HL – 1999 01 01 iki 2004 12 31, buvo nustatyta III–IV ligos stadija. Ligonų stebėjimo trukmės mediana – 65 mėnesiai. Visi tiriami ligoniai buvo gydyti atsižvelgiant į jų ligos rizikos laipsnį.

107 (94 proc.) ligonių po pirminio gydymo pasiekta visiška ligos remisija, 7 (6 proc.) užfiksuota pirminė progresija. 12 (11 proc.) ligonių po pirminio gydymo liga atsinaujino. Visi (7 iš 7) pirminės progresijos atvejai ir dauguma (8 iš 12) ligos atkryčių buvo nustatyti didelės rizikos grupės ligoniams.

Bendras penkerių metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas be neigiamo įvykio nedidelės rizikos grupės ligoniams buvo 100 proc. Išgyvenamumas be neigiamo įvykio nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos ligoniams tarpusavyje statistiškai nereikšmingai skyrėsi, buvo atitinkamai – 91,7 ir 76,2 proc. ($p>0,05$). Bendras išgyvenamumas nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupėse buvo panašus, atitinkamai – 95,1 ir 84,0 proc. ($p>0,05$).

Panašūs vėlyvieji penkerių metų gydymo rezul-

tatai nedidelės, vidutinės ir didelės rizikos grupėse galbūt yra dėl to, kad buvo sėkmingas ne tik pirminis, bet ir atsinaujinusios ir progresavusios ligos didelės rizikos ligonių gydymas.

Palyginus gydymo rezultatus, taikant skirtingas gydymo metodikas, trijų rizikos grupių ligoniams, pastebėtos kelios tendencijos. Nedidelės ir vidutinės rizikos grupės ligoniams švitinimas, naudojant mažesnius laukus spindulinę terapiją (IF-RT) nepablogino gydymo rezultatų lyginant su tais ligoniais, kuriems taikyti didesni laukai spindulinę terapiją (EF-RT). Išgyvenamumas iki ligos atkryčių šiems ligoniams netgi buvo nedaug statistiškai reikšmingai didesnis ($p<0,05$). Šie rezultatai panašūs į kitų autorių pateikiamus analogiškus duomenis.

A. Engert ir bendraautorių duomenimis, ankstyvųjų HL stadijų nepalankios prognozės ligoniams po COPP/ABVD chemoterapijos taikant vietoje didesnių laukų (EF-RT) mažesnių laukų spindulinę terapiją (IF-RT) gydymo rezultatai neblogėja (12).

Tyrimo metu atsižvelgėme į galimą minėtų nedidelės ir vidutinės rizikos grupių ligonių, po chemoterapijos gydytų IF-RT arba EF-RT, lyginamųjų grupių nehomogeniškumą. Taikant chi kvadratą (χ^2), įvertinti daugiau kaip 10 galimų rizikos veiksnių. Nustatėme, kad nedidelės ir vidutinės rizikos grupės ligoniai, kurie gydyti IF-RT arba EF-RT statistiškai reikšmingai skyrėsi pagal du rizikos veiksnius: IF-RT grupės ligoniams statistiškai reikšmingai ($p<0,05$) dažniau nustatyti dideli („bulky“) limfmazgiai, o EF-RT grupės ligoniams statistiškai reikšmingai dažniau buvo nu-

statyta leukocitozė $>15\ 000$ mkl (15×10^3 l).

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, didelės rizikos grupės ligoniai dažniausiai (daugiau kaip 70 proc. atvejų) buvo gydyti taikant BEACOPP chemoterapijos schemą. Palyginome didelės rizikos grupės ligonių, gydytų ABVD arba BEACOPP chemoterapijos schema, gydymo rezultatus.

V. Diehl ir bendraautorių GHSG HD9 randomizuoto multicentrinio klinikinio tyrimo duomenimis, bendrasis penkerių metų ligonių išgyvenamumas, taikant eskaluotą BEACOPP, standartinę BEACOPP ir ABVD chemoterapijos schemas, atitinkamai buvo 91, 88 ir 83 proc. (13).

Įdomu tai, kad mūsų tirtų ligonių grupėje, taikant ABVD chemoterapijos schemą, didelės rizikos grupės ligonių bendrasis penkerių metų išgyvenamumas buvo geriausias – 87,8 proc. Tačiau penkerių metų išgyvenamumas be neigiamų įvykių (70,6 proc.) ir išgyvenamumas be ligos atkryčių (81,3 proc.), taikant ABVD chemoterapiją, buvo blogesni nei taikant standartinę ar eskaluotą BEACOPP chemoterapijos schemą. Taikant BEACOPP chemoterapijos schemą, išgyvenamumas iki neigiamų įvykių buvo 78,3 proc., DFS – 88,8 proc., tačiau skirtumas, lyginant su gydymo rezultatais, taikant ABVD schemą, statistiškai nereikšmingas ($p>0,05$).

Geriausias penkerių metų bendrasis išgyvenamumas didelės rizikos grupės ligonių, kuriems pradiniam HL gydymui taikyta ABVD chemoterapijos schema, buvo dėl kelių galimų priežasčių: ABVD chemoterapijos schema taikyta ligoniams, kurių prognozė, atsižvelgus į rizikos veiksnius, įvertinta kaip palankesnė, antra, buvo sėkmingas ligos atkryčio gydymas. Todėl buvo atliktas didelės rizikos grupės ligonių, gydytų ABVD arba BEACOPP chemoterapijos schema, homogeniškumo įvertinimas. Taikant chi kvadrato (χ^2) testą, nustatyta, kad ligoniams, kurie gydyti BEACOPP chemoterapijos schema, statistiškai reikšmingai dažniau buvo diagnozuotas masyvus („bulky“) tarpuplaučio navikas ($p<0,05$).

Radioterapijos įtaka didelės rizikos grupės ligoniams kontraversiška. Mūsų tyrimo duomenimis, nebuvo statistiškai reikšmingo išgyvenimo skirtumo didelės rizikos grupės ligoniams, kuriems taikyta radioterapija. Šios lyginamosios grupės, atsižvelgiant į rizikos veiksnius, buvo homogeniškos. Galbūt prognostiškai palankesnei didelės rizikos grupės ligonių daliai (tiems, kuriems po chemoterapijos pasiekama visiška remisija) radioterapija netaikytina.

B. M. Aleman ir bendraautorių duomenimis, didelės rizikos grupės ligonių, kuriems po chemoterapijos pasiekta visiška remisija, bendrasis penkerių metų iš-

gyvenamumas, taikant po chemoterapijos 24 Gy IF-RT, nėra statistiškai reikšmingai geresnis nei radioterapijos netaikant (OS atitinkamai – 91 ir 85 proc., $p=0,07$). Ligoniai, kuriems po chemoterapijos pasiekta tik dalinė remisija, taikant 30 Gy (± 10 Gy boost) IF-RT bendrasis išgyvenamumas siekė 87 proc. Autoriai pateikia išvadą, kad radioterapija nereikalinga ligoniams, kuriems po chemoterapijos pasiekta visiška remisija, tačiau gali būti naudinga dalinę remisiją po chemoterapijos pasiekusiems ligoniams (14).

Daugelis radioterapijos aspektų ne tik sergantiems vėlyvųjų stadijų HL, tačiau ir ankstyvųjų, iki šiol yra kontraversiški. Ne visada aišku, kada, kur ir kokia radioterapijos dozė optimaliausia, arba kada jos visiškai nereikia skirti (15).

Dėl vėlyvųjų komplikacijų rizikos radioterapijos reikšmė, gydant HL, per pastaruosius kelis dešimtmečius sumažėjo. Šiuo metu neabejojama, kad ankstyvosios HL stadijoms veiksmingiausias gydymas yra derinimas – chemoterapija pagal ABVD schemą ir IF-RT. Vėlyvųjų HL stadijų gydymui radioterapija neturi įtakos ligonių išgyvenamumui. Dalinę remisiją po chemoterapijos pasiekusiems ligoniams radioterapijos reikšmė išlieka kontraversiška (16, 17).

Galbūt HL gydymas dar pagerės dėl diagnostikai plačiau taikomos pozitroninės emisinės tomografijos. Šiuo metu atliekami tyrimai, kurių metu didelės rizikos grupės ligoniams po eskaluoto BEACOPP arba BEACOPP chemoterapijos 30 Gy IF-RT taikoma tik esant PET pozityviam liktiniam navikui (dalinei remisijai). Taip tikimasi sumažinti gydymo toksiškumą (radioterapijos sukeltą antrinių neoplazijų dažnį, kardiotoksiškumą) ir pasiekti geresnių gydymo rezultatų (18).

Mes įvertinome sergančiųjų HL laboratorinių rodiklių prognostinę įtaką didelės rizikos ligonių grupėje. Laboratorinių rodiklių prognostinės reikšmės pasirinktos pagal D. Hasenclever ir V. Diehl pateikiamą septynių nepriklausomų veiksnių skalę (angl. *International Prognostic Score*, 1998) (19). Tyrimo duomenimis, prognostiškai reikšmingiausi rodikliai buvo leukocitų skaičius, albuminų koncentracija, eritrocitų nusėdimo greitis, tačiau dėl per mažo ligonių skaičiaus šie duomenys statistiškai nereikšmingi.

Išvados

Per pastarąjį dešimtmetį siekis vis daugiau optimizuoti Hodžkino limfomos gydymą atsižvelgiant į prognostines grupes ir rizikos veiksnius aktyviai palaikomas ir šalies pagrindinėse gydymo įstaigose. 1999–2004 m. dviem iš trijų pacientų (67,4 proc.) jau buvo taikomas individualizuotas gydymas pagal šiuo-

laikinius gydymo protokolus.

Pagrindiniu HL gydymo metodu išlieka kompleksinis chemospindulinis gydymas. Naujų gydymo metodikų taikymas žymiai pagerino ligonių išgyvenamumo rodiklius. Bendrasis penkerių metų išgyvenamumas, taikant spindulinę terapiją, ABVD bei BEACOPP gydymo schemas, siekia 89,0 proc.

Tyrimas patvirtino, kad optimalus gydymo standartu nedidelės rizikos grupės ligoniams yra chemospindulinis gydymas, skiriant 2–4 ABVD kursus ir pažeidimo laukų spindulinę terapiją (IF-RT). Vidutinės rizikos grupės ligoniams optimaliausiu gydymu yra 4–6 kursai ABVD ir IF-RT. Didelės rizikos grupės ligoniams standartiniu gydymu tapo

chemoterapija pagal BEACOPP schemą su atskiriems ligoniams skiriama spindulinė terapija į išlikusių limfinių mazgų zonas.

Spindulinės terapijos laukų (nuo EF-RT iki IF-RT) ir suminių dozių nuo 40 Gy iki 30 Gy sumažinimas neturėjo neigiamos įtakos ligonių išgyvenamumui, išgyvenamumui be neigiamų įvykių ir išgyvenamumo trukmei be ligos atkryčių.

Padėka

Nuoširdžiai dėkojame VU Santariškių ligoninės Hematologijos klinikos direktoriui dr. L. Griškevičiui už konsultacinę pagalbą ir bendradarbiavimą atliekant šią retrospektyviąją studiją.

Treatment results of Hodgkin's lymphoma

Eduardas Aleknavičius, Konstantinas Povilas Valuckas, Birutė Aleknavičienė,
Laura Norkienė, Giedrė Smailytė
Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: Hodgkin lymphoma; combined treatment; radiotherapy; chemotherapy.

Summary. During last decades, there are strengthening attitudes to optimize the treatment of Hodgkin's lymphoma considering prognostic groups and risk factors. Based on the data of Vilnius University Clinics, a retrospective study was carried out, and treatment methods and outcomes of the patients treated during 1999–2004 were analyzed. Medical histories of 114 patients younger than 60 years were reviewed. Median age was 28 years. In 83% of cases, classic nodular sclerotic Hodgkin's lymphoma was diagnosed. Advanced-, intermediate-, and early-stage disease was diagnosed in 55%, 38%, and 7% of cases, respectively.

The patients with early-stage disease underwent four ABVD chemotherapy courses; 88% of them underwent radiotherapy afterwards. The patients with intermediate-stage disease underwent 4–6 courses of ABVD or in minor cases (12% of patients with intermediate-stage disease) – 4 standard BEACOPP chemotherapy courses. After this treatment, 88% of patients with intermediate-stage disease underwent radiotherapy. Patients with advanced-stage disease underwent 8 escalate (44%) or standard BEACOPP (29%) chemotherapy courses. More than half of these patients (71%) underwent radiotherapy after chemotherapy.

Patient follow-up median was 65 months. One hundred seven patients (94%) after primary treatment achieved complete remission, in 7 patients (6%) primary progression was observed, 12 patients (11%) relapsed, and 8 patients died. Overall survival and event-free survival in patients with early-stage disease was 100%. Overall survival in patients with early/intermediate- and advanced-stage disease was 95.1% and 84.0%, respectively. Event-free survival in patients with early/intermediate- and advanced-stage disease was 91.7% and 76.2%, respectively.

In the groups of intermediate- and advanced-stage disease, the results of treatment were worse in the subgroup, which underwent extended-field radiotherapy ($P < 0.05$). Overall survival in the group of patients with advanced-stage disease was the best who underwent ABVD scheme, but the event-free survival (70.6%) and disease-free survival (81.3%) in ABVD subgroup were worse compared to BEACOPP subgroup. According to our results, there was no statistically significant difference in survival of patients with advanced-stage disease who underwent or did not radiotherapy ($P > 0.05$).

Literatūra

1. Hoppe RT, Advani RH, Bierman PJ, Bloomfield CD, Buadi F, Djulgegovic B. Hodgkin disease/lymphoma. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2006; 4:210-30.
2. Klimm B, Diehl V, Pfistner B, Engert A. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Eur J Haematol 2005;66(Suppl):125-34.
3. Canellos GP, Nadzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. N Engl J Med 2002;346:1417-8.
4. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2003;21:3431-9.
5. Re D, Thomas RK, Zander T, Diehl V. Problems and promises of targeted therapy for Hodgkin's lymphoma. Nat Clin Pract Oncol 2005;2:2-3.
6. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulou D. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:218-26.
7. Jost L. Treatment of stage IIIa Hodgkin's disease: long follow-up perspective. J Clin Oncol 2008;26(32):5144-6.
8. Diehl V, Behringer K. Could BEACOPP be the new standard for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006;24(7):713-7.
9. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Broglia Ch, Vitolo U, Stelitano C. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol 2005;23:9198-207.
10. Canellos GP, Nadzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. N Engl J Med 2002;346:1417-8.
11. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Smailytė G. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje 2007. (Main results of oncology care in Lithuania 2007.) Vilnius: Varosa; 2008.
12. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, 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;21:3601-8.
13. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348:2386-95.
14. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van't Veer MB, Lybeert ML, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2003;348:2396-406.
15. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, Prosnitz RG, Gockerman JP, Moore JO, et al. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: cure balanced against complications. Clin Oncol 2006;24(4):544-8.
16. Macdonald DA, Ding K, Gospodarowicz MK, Wells WA, Pearay RG, Connors IM. Patterns of disease progression and outcomes in a randomized trial testing ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2007;18:1680-4.
17. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9 elderly). Ann Oncol 2005;16:124-31.
18. Hutchings M, Eigtvad AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2004;52:19-32.
19. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339:1506-14.

Straipsnis gautas 2008 11 10, priimtas 2009 08 04

Received 10 November 2008, accepted 4 August 2009