

A Hodgkin-kór kezelésében a több (kinek) jobb?

Illés Árpád

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,
III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Ismereteink és tapasztalataink bővülésével az elmúlt fél évszázadban a Hodgkin-kór lett az egyik legjobban gyógyítható malignus betegség. Eredményeinkkel, főleg előrehaladott stádiumban még nem lehetünk elégedettek, ezért elsődleges terápiában a standard polikemoterápiák mellett számos ún. intenzív kezelés is kipróbálásra került, melyek közös jellemzője, hogy több citosztatikum, rövidebb idő alatt, esetleg nagyobb dózisban kerül alkalmazásra. Ezek közül a legjobb eredményeket és legnagyobb visszhangot kiváltó emelt dózisú BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon) kezelés adatait több szempontból is részletesen elemezzük. A BEACOPP-kezelésekkel kapcsolatban még számos kérdés tisztázatlan, és jelenleg így elsődleges kezelésre trial-en kívül nem javasolt, mégis úgy tűnik, hogy a 60 évnél fiatalabb, előrehaladott, rossz prognózisú Hodgkin-kóros betegek számára lehet előnyösebb. *Magyar Onkológia* 48:157-161, 2004

During the last half century, our knowledge and expertise increased, and Hodgkin's disease became one of the most curable malignant diseases. However, our results are still not satisfactory in the case of advanced stage. Apart from standard chemotherapy regimens, several other, so-called intensive first line therapy schedules have been tried, whose common characteristic is that more antineoplastic drugs within a reasonably shorter period and sometimes with increased dose had been administered. Out of these regimens, escalated dose BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), the therapy yielding the best results and inciting hot debates in the literature is discussed here in detail. Though many questions related to BEACOPP scheme are still unanswered and at present it is not recommended for use in first line therapy except for trials, it seems that patients under 60 years of age, with advanced stage disease having poor prognosis, may benefit from this treatment. *Illés Á. Treating Hodgkin's disease: for whom the more means better? Hungarian Oncology* 48:157-161, 2004



Bevezetés

A Hodgkin-kór/lymphoma (HK) kezelése az elmúlt évszázad onkohematológiai sikertörténetének tekinthető, a csaknem teljes mértékben halálos betegség potenciálisan (és a valóságban is) gyógyíthatóvá vált. Ezen idő alatt a HK-ral kapcsolatos biológiai ismereteink, kezelési lehetőségeink és terápiás tapasztalataink is jelentős mértékben bővültek. Az utóbbi évtizedekben nemcsak a stádiumnak és prognosztikai tényezőknek

megfelelően használt konvencionális terápia eredményeinek javulása, hanem a nagy dózisú kezelés (HDT) hemopoetikus őssejt-szupportációjával (aHSCT) történő alkalmazása következtében, a HK-os betegek döntő többsége tartósan komplett remisszióba kerül és meggyógyul. A siker azonban nem teljes, mivel számos HK-os beteget veszünk el, egyrészt az alapbetegség progressziója, másrészt a tumorelles kezelések korai és késői szövődményei miatt.

Napjainkban a korai stádiumú betegek 90-95%-a meggyógyul, azonban nyilvánvalóvá vált, hogy ezen betegek kezelésében alkalmazott terápiás módoknak a késői malignus és nem malignus szövődményei számottevőek, amelyek akár évtizedekkel a sikeres kezelés után jelentkező jelentősen csökkentik a betegek túlélését és rontják életminőségüket. Célunk és jelenlegi

Közlésre érkezett: 2004. március 29.
Elfogadva: 2004. április 28.

Levelezési cím: Dr. Illés Árpád,
DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika,
4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Tel/fax: 52 414-969,
email: illes@iibbel.dote.hu

tevékenységünk az, hogy a korai stádiumban a kiváló kezelési eredményeket megtartva (vagy akár tovább javítva), olyan rizikóadaptált kezeléseket alkalmazzunk, amelyeknek késői szövődménye nincsen, vagy minimális. Az előrehaladott stádiumú betegek kezelésével több gondunk van, azon túlmenően, hogy a kezelések korai és késői szövődményei itt sem elhanyagolhatóak, a daganatellenes terápiánk hatásosságával és kezelési eredményeinkkel sem lehetünk elégedettek.

„Standard” kemoterápiák

Bár a MOPP (mustárnitrogen, vincristin, procarbazine, prednisolon) alkalmazását követően az 1970-es évektől az előrehaladott stádiumú HK-os betegek túlélése ugrásszerűen javult, kiderült, hogy csak a betegek fele gyógyul meg, és alkalmazását követően gyakoriak a szövődmények, többek között a csontvelői és gonádális toxicitás, valamint az alkilálószer okozta másodlagos akut myeloid leukaemia/myelodysplasia (AML/MDS). A későbbi számos MOPP-változat nem volt hatásosabb, inkább csak a mellékhatások voltak ritkábbak. A néhány évvel ezt követően ismertetett, nem keresztrezisztens, antraciklinbázisú ABVD-t (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine) kezdetben másodlagos kemoterápiaként (KT) sikeresen alkalmazták a MOPP hatástalansága esetén, de később kiderült, hogy első kezelésként is hatásosabb, mint a MOPP. Bár az ABVD kardiopulmonális toxicitása nem elhanyagolható, mégis jóval kevesebb mellékhatással kell számolnunk, mint a MOPP és változatai esetében. Az ezt követő időszakban a két kezelési formát kombinálták, mivel az egyes citosztatikumok kisebb dózisa és eltérő mellékhatás-profilja miatt a toxicitás csökkenését remélték, másrészt Goldie-Coldmann szomatikus mutáció-elméletének figyelembe vételével a több citosztatikumtól a tumorelles hatás növekedését várták. A kombináció számos változata ismert, mint az alternáló, amely teljes MOPP és ABVD ciklusok váltakozó adását jelenti, a szekvenciális, amely 3 MOPP utáni 3 ABVD-t jelent, és a hibrid, amely egy KT-s cikluson belül egyesíti a két séma gyógyszereit. Később azonban nyilvánvalóvá vált, hogy az ABVD, a MOPP/ABV hibrid és MOPP/ABVD alternáló kezelések tumorellenes hatása azonos (a szekvenciálisnak kisebb), de az ABVD-nek a legkevesebb a szövődménye, amely alapján jelenleg az előrehaladott

HK „standard vagy referencia” kezelésekként az ABVD javasolt.

A XX. század végén alkalmazott KT-k mellett a betegeknek csak kb. 80%-a került komplett remisszióba (CR) ezen betegek harmadánál később relapszus jelentkezik, így az 5 éves betegségmentes túlélés 60-70%. A teljes túlélés (OS) 75-85%, ami azt jelenti, hogy a HK felismerését követő ötödik év végére minden negyedik-ötödik beteg meghal, melynek oka nagyrészt a HK progressziója (1. táblázat) (1, 6, 10). Kezelési hatékonyságunkat ezért mindenképpen növelni kell. A kezelési eredmények javítására számos próbálkozás történt. A CR elérése után a KT-s kezelés „fenntartó” folytatása – kevésbé intenzív módon – egy szerrel, az eredeti kombinációval, vagy más sémával nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, sőt a második hematológiai daganatok gyakoribb előfordulását észlelték, így ma már nem alkalmazzák. A posztremissziós sugárkezeléssel (RT) más a helyzet, annak ellenére, hogy randomizált, prospektív vizsgálatok nem számoltak be a túlélési eredmények javulásáról – sőt metaanalízisük szerint a túlélés RT nélkül jobb volt –, mégis elég széleskörűen használják. Hatékony konvencionális dózisú KT folytatása „front-line” HDT és aHSCT-vel úgy tűnik, nem növeli a túlélést. Az immunterápia különböző lehetőségei HK-ban is adottak, de elsődleges kezelésként velük nagyobb tapasztalat nincsen. Megpróbálható az első KT-s kezelés kiegészítése további, már bevált (etoposid), vagy újabb (gemcitabin) citosztatikumokkal, azonban a választék korlátozott. Végül meg kell vizsgálnunk azt a lehetőséget is, hogy a kezelés hatékonyságának növelése érdekében a régi gyógyszereket, sémákat más elrendezésben és/vagy intenzívebben alkalmazzuk.

Újabb, intenzív sémák

A HK kutatásában és kezelésében legaktívabbnak mondható munkacsoportok az utóbbi lehetőséggel élve új, „intenzív” kezelési protokollokat dolgoztak ki és kezdtek alkalmazni. Az intenzifikáció több tényezőtől tevődik össze, közös jellemzőjük, hogy a HK elsődleges kezelésében használt citosztatikumok többségét tartalmazzák, amelyet még etoposiddal egészítenek ki, és a leghatásosabbnak tartott gyógyszereket a kezelés elején, másrészt a ciklusok időtartamát csökkentve a teljes terápiát rövidebb idő alatt kapja meg a beteg (9, 16, 19, 20). A betegek nagy része RT-ban is részesül. Ezen túlmenően a német munkacsoport (German Hodgkin's Lymphoma Study-Group – GHSG) a szokásos dózist is túllépve, egyes citosztatikumok adagját megnövelve, ún. emelt dózisú (eszkalált) kezelést alkalmaz (2. táblázat).

Az intenzív kezelések várható nagyobb hatásosságának elméleti és kísérletes gyakorlati, valamint klinikai tapasztalati alapjai is megvoltak. Ugyanis a Hodgkin-lymphoma sejtek alapvetően kemo- és radioszenzitívek, de genetikailag instabilak, hajlamosak szomatikus mutációra, és amennyiben az első kezelés nem pusztítja el azokat, a tumor ismét növekedésnek indul és gyak-

1. táblázat.

Kemoterápiák 5 éves kezelési eredményei (%) előrehaladott stádiumú Hodgkin-kórban

	CR	EFS/FFP/FFTF	OS	Referencia
ABVD	82 76	61 63	73 82	Canellos, 1992 Duggan, 2003
MOPP/ABVD	83 76	65 67	75 83	Canellos, 1992 Connors, 1997
MOPP/ABV	80 73	71 67	80 85	Connors, 1997 Duggan, 2003

CR: complete remission (komplett remisszió), EFS: event-free survival (eseménymentes túlélés), FFP: freedom from progression (progressziómentes túlélés), FFTF: freedom from treatment failure, OS: overall survival (teljes túlélés)

ran másodlagos kemorezisztencia alakul ki. A KT dózisa, intenzitása valamint a tumorelles hatása, a válaszarány/response rate (RR) közötti pozitív korreláció bizonyítható volt a korábbi kísérletes állatmodellek és humán tapasztalatok alapján is (3, 13). Ezek, valamint a matematikai modell azt sugallták, hogy HK-ban a kezelési idő rövidítése 3%-kal, a citosztatikumok dózisének 30%-os növelése 10–15%-kal növelheti az 5 éves betegségmentes túlélést (15).

Ennek megfelelően, többek között az olasz (20), angol (17), amerikai (16) és német (9, 19) munkacsoportok a VEBEP (20), a CHLVP/EVA (chlorambucil, vinblastin, procarbazin, prednisolon, etoposid, vincristin, adriamycin) és VAPEC-B (vincristin, adriamycin, prednisolon, etoposid, cyclophosphamid, bleomycin) (17), a Stanford V (16), és a BEACOPP (9, 19) intenzív protokolljaikról számoltak be (2. táblázat). A kezelési eredmények alapján előnyükről és általános alkalmazhatóságukról – főleg a két utóbbi tekintetében – élénk vita és további vizsgálat folyik (4, 12). Az onko-hematológusok körében a legnagyobb visszhangot azonban mégis a BEACOPP vizsgálatai váltották ki.

BEACOPP

Az alapdózisú BEACOPP-kezeléshez képest az emelt dózisú kezelésben az adriamycin, cyclophosphamid, etoposid adagját növelték meg. Ezen készítmények tolerálható, súlyos akut toxicitással nem járó szintjét pilot studyban lépésről lépésre betegenként emelve titrálták ki, és így az adriamycin 140%, a cyclophosphamid 192%, az etoposid 200%-os dózisznöveléséig jutottak el (19). Ezt követően 1993–1998 között, fázis III, prospektív, randomizált három karú vizsgálatban (GHSG HD9) hasonlították össze addigi „standard” kezelésük, a COPP/ABVD, valamint az alap- és emelt dózisú BEACOPP hatását előrehaladott HK primer kezelésében (7). Az 1282 beválasztott 15–65 éves beteg kb. 60%-a IIIB–IV, maradékuk II/B és III/A stádiumú volt kedvezőtlen prognosztikai tényezőkkel, mint mediastinalis bulky, extranodalis terjedés és masszív lépérintettség (3. táblázat). Az átlagéletkor 32 év volt, a betegek kétharmada a KT-t követően RT-ban (30–40 Gy) is részesült kiindulási bulky tumor vagy KT utáni reziduum miatt. Az emelt dózisú BEACOPP-kezelésben részesülők granulocita-coloniasztimuláló faktor (G-CSF) primer prevencióban is részesültek. A betegek és a HK jellemzőiben a három kar között szignifikáns eltérés nem volt, a nemzetközi prognosztikai score (IPS) szerinti csoportok aránya is hasonló volt (14). Az átlagos kezelési idő a COPP/ABVD csoportban 33,4, az alap- és emelt BEACOPP-nél 24,4 és 24,7 hét volt. 1996-ban a betegek beválasztását a COPP/ABVD karba – a közbülső, előzetes értékelés során észlelt gyengébb kezelési eredmények miatt – felfüggesztették. 2003-ban jelent meg a vizsgálat legutolsó, már 5 éves követési eredményeit is tartalmazó közlemény (7), amely szerint sorrendben a COPP/ABVD, alap- és emelt dózisú BEACOPP te-

kintetében komplett remisszióba került a betegek 85 vs. 88 vs. 96%-a, a korai progresszió (3 hónapon belül) aránya 10 vs. 8 vs. 2% volt, ez utóbbi eltérések szignifikánsak az emelt dózisú BEACOPP javára (3. táblázat). Szignifikáns az eltérés a progressziómentes- és teljes túlélésben is, azaz a COPP/ABVD-hez képest az emelt BEACOPP-nél közel 20, illetve 10%-nyi előny mutatkozik. Bár a kezelésekkel összefüggő korai

2. táblázat.
Újabb, intenzív
kezelések

Citosztatikum (mg/m ²)	Protokoll Stanford V (3x4 hét)	BEACOPP (emelt) (8x3 hét)	VEBEP (8x3 hét)
Etoposid	60 (15–16. nap)	100 (200) (1–3. nap)	120 (1–2. nap)
Epi- v. doxorubicin	25 (1. és 15. nap)	25 (35) (1. nap)	40 (1–2. nap)
Bleomycin	5 (8. és 22. nap)	10 (8. nap)	10 (1. nap)
Cyclophosphamid	–	650 (1250) (1. nap)	500 (1–2. nap)
Mustárnitrogén	6 (1. nap)	–	–
Prednisolon	40 mg 12 hétig	40 mg (1–14. nap)	50 mg (1–7. nap)
Vincristin	1,4 (8. és 22. nap)	1,4 (1. nap)	–
Vinblastin	6 (1. és 15. nap)	–	–
Procarbazin	–	100 (1–7. nap)	–

BEACOPP esetében az első sorban az alap-, a zárójelben az emelt dózisú forma gyógyszeradagjai szerepelnek.

3. táblázat. GHSG HD9 három karú vizsgálata (kiértékelhető 1195 beteg)

	4 x COPP/ABVD	8 x alap BEACOPP	8 x emelt BEACOPP
Betegek száma	260	469	466
Bulky (>5 cm) (%)	58	68	67
Radioterápia (%)	64	71	71
IPS (%)			
0–1	28	22	28
2–3	38	41	38
4–7	13	16	13
Kezelési eredmények (%)			
Komplett remisszió	85	88	96
Korai progresszió	10	8	2
FFTF (5 év)	69	76	87
Teljes túlélés (5 év)	83	88	91
Akut toxicitás (WHO3-4) (%)			
Leukopenia	71	73	98
Thrombocytopenia	6	9	70
Anaemia	5	17	66
Infekció	3	16	22
Második daganatok száma			
AML/MDS	1	4	9
Nem-Hodgkin-lymphoma	7	4	5
Solid tumor	3	8	2
Összesen (%)	4,2	3,4	3,4

toxikus halálozás azonos volt a három csoportban (<2%), az emelt dózisú BEACOPP esetén – a G-CSF-prevenció ellenére is – mégis jóval nagyobb arányú és súlyosabb cytopeniák és infekciók jelentkeztek, a betegek kétharmada hemoszubsztitúcióra is szorult. A vizsgálok ennek ellenére az emelt dózisú BEACOPP-t könnyen kivitelezhetőnek, a mellékhatásokat pedig kezelhetőnek ítélték. A korai nem hematológiai mellékhatásokat illetően – az alopeciát kivéve – jelentős különbségek nem voltak. Aggodalomra adhat okot, hogy már az eddigi követési idő alatt az emelt dózisú csoportban a genetikai jellemzők alapján 9 etoposid-indukált (t 9;11) szekunder akut leukaemia vagy myelodysplasia (AML/MDS) alakult ki. Összességében a három csoportban a kezeléssel összefüggésbe hozható második daganatok aránya hasonló volt, melyek eddigi 4% körüli gyakorisága ugyancsak figyelmeztető jel lehet.

Előnyök és hátrányok

Ahhoz, hogy a címben feltett kérdésre megközelítő választ adhassunk, számos tényezőt részletebben kell kiértékelnünk. Egy protokoll hatásosságát a komplett remisszió aránya, a betegség- vagy progressziómentes túlélés mutatja. A HK-nál azonban ez csak egyik fokmérője tevékenységünknek, mivel a jól ismert késői szövődmények miatt ma már inkább javasolt betegorientált kezelést a hosszú tartamú teljes túlélés jobban tükrözi. Nem kétséges, hogy a betegségmentes túlélés alapján az emelt dózisú BEACOPP-kezelést hatásosabbnak kell ítélnünk a COPP/ABVD-nél és az egyenértékű ABVD-nél is. Az 5 éves progressziómentes túlélésben észlelhető, közel 20%-nyi előny azonban a teljes túlélésben 8%-ra apad. Hozzávéve azt a tényt, hogy az emelt dózisú BEACOPP-nél a progressziómentes- és teljes túlélés közel hasonló, és eddigi ismereteink szerint a szövődmények okozta halálozás a csoportok között nem különbözött, azt sugallja, hogy az emelt dózisú BEACOPP utáni „salvage” kezelés kevésbé sikeres. A jó kezelési eredmények értékelésénél nem hagyható figyelmen kívül a RT nagy arányú alkalmazása sem, amely bizonyos mértékig magyarázható a bulky tumor nagyobb gyakoriságával, ennek RT-t indokoló mérethatára azonban megkérdőjelezhető. Többek között emiatt is, va-

lamint a fiatal átlagéletkor és a stádiummegválasztás miatt, a jelenlegi vizsgálat eredményei a korábbi ABVD-kezelések adataival megfelelően nem hasonlíthatók össze. Később fog csak kiderülni, hogy az RT nagy arányú késői szövődményei mennyire csökkentik a betegek életkilátásait és életminőségüket.

Kérdés az is, hogy a GHSG jó eredményei mennyire reprodukálhatóak, és a korai mellékhatások valóban jól kezelhetőek-e? Az eddigi irodalmi adatok meglehetősen szegényesek, görög munkacsoport 51 II_x/A-IV stádiumú beteget kezelt alapdózisú, módosított BEACOPP-kezeléssel, a betegek közel fele RT-ban és G-CSF-kezelésben is részesült, 90%-uk került remisszióba, a 40 hónapos átlagos követési idő után a betegek 72%-a volt betegségmentes és 82%-uk élt (11). Jelentős toxicitás nem volt, de eredményeik nem jobbak, mint korábban ABVD-vel kezelték. A BEACOPP-vel kapcsolatban német munkacsoport két további követés alatt álló vizsgálata ismert még. A GHSG HD12 multicentrikus, kétkarú (valójában négykarú) vizsgálata során 8 emelt- és 4 emelt- + 4 alapdózisú kezelés, valamint a RT hatásának összehasonlítása történik kétszeri randomizációval. A betegek 92%-a került komplett remisszióba, bár mindkét KT-s kar eredményei kitűnőek, a 8 emelt dózissal kezeltéké valamivel jobb, azaz 24 hónapos átlagos követési idő után 92 vs. 87% volt a progressziómentes- és 96 vs. 93% a teljes túlélés (8). A betegek 5,8%-a halt meg, de kiemelendő, hogy a korai toxikus halál 3,3% volt, melyet a vizsgálatban résztvevő kezelőhelyek nagy számával magyaráznak. Ez alapján azonban a széleskörű és könnyű alkalmazhatóság megkérdőjelezhető, melyet saját tapasztalataink alapján is megerősíthetünk. Relapszust követően 14 HK-os betegünkönél alkalmaztunk ismételt kezelésekre alapdózisú BEACOPP-t, valamennyi betegnél kezelést igénylő súlyos cytopenia alakult ki. Másik vizsgálatukban G-CSF segítségével 14 napra rövidített alap BEACOPP-t és a betegek kétharmadánál RT-t alkalmazva érték el 94%-os CR-t, 34 hónapos átlagos követési idő mellett 90% progressziómentes- és 97% teljes túlélést (18). Bár ezen utóbbi eredmények a BEACOPP protokoll hatásosságát bizonyítják, hosszú távú előnye és általános alkalmazhatósága egyelőre mégsem mérhető le.

A GHSG HD9 során már eddig is nyilvánvalóvá vált, hogy az emelt dózisú BEACOPP esetén jelentős (eddig 2,6%) leukemogénitással kell számolnunk. Ebben a tekintetben (valamint a sterilizációt illetően) szerencsésebb lett volna a jelenleg általánosan használt ABVD protokollal összevetni, melynél csak 0,5–1% másodlagos AML/MDS-gyakoriság ismert. Ettől függetlenül valószínűsíthető, hogy az emelt dózisú BEACOPP esetén a fenti gyakoriság tovább fog emelkedni – hiszen tudott, hogy a másodlagos AML/MDS a primer kezelést követően még 15 év múlva is jelentkezhet. Kérdés, hogy milyen szinten áll meg, mennyire csökkenti a hatásosságot és ilyen értelemben a hosszú távú teljes túlélést (2, 5). Abból kiindulva, hogy ABVD-vel is meggyógyulhat a bete-

4. táblázat.
A GHSG HD9 vizsgálat
eredményei IPS szerint

	COPP/ABVD	alap BEACOPP	emelt BEACOPP
Korai progresszió (%)			
0-1	10	6	2
2-3	11	9	2
4-7	18	9	3
FFTF 5 év (%)			
0-1	79	81	92
2-3	67	72	87
4-7	59	74	82
OS 5 év (%)			
0-1	92	93	95
2-3	84	86	90
4-7	67	81	82

gek 70%-a és ettől az emelt dózisu BEACOPP 10-15%-kal eredményesebb, jogosan kérdezzük meg, hogy ez az előny összhangban áll-e azzal a nagyobb kockázattal, amelynek az összes beteget kitésszük? Az eddigi vizsgálatokból kiderült, hogy a 60 évnél idősebb betegek esetében (főleg a nagyobb toxicitás miatt) a BEACOPP nem volt eredményesebb, mint a referencia kemoterápia. Az is nyilvánvaló, hogy a súlyosabb állapotú, rossz életkilátású betegek esetében a HK meggyógyítása érdekében felvállalható nagyobb kockázat és kezelési szövődmény. Kérdés azonban, hogy mi az elfogadható szövődmény és milyen mértékű? A GHSG HD9 adatait IPS szerint vizsgálva (4. táblázat) szembeötlő, hogy a rossz prognózisú betegeknek (IPS 4-7) – amely az összes beteg 13–15%-a – a BEACOPP előnye a progressziómentes és a teljes túlélést tekintve is nagyobb a COPP/ABVD-hez képest, mint a kevésbé rossz prognózisú betegeknek. Az OS viszonylatában az alap- és emelt dózisu BEACOPP esetén azonban ilyen jelentős különbség nem mutatható ki. Végezetül még egy tényt kell kiemelnünk, a GHSG HD9 során az eddigi konkrét halálozás sorrendben 18,8 vs. 13 vs. 8,5% volt. Ez azt jelenti, hogy 5 év elteltével száz COPP/ABVD-vel kezelt beteg közül tízzel több halt meg az emelt dózisu BEACOPP terápiában részesülőkhez képest. Természetesen számos vitás kérdés még nem megválaszolható, de ez a konkrét tény nem elhallgatható.

Összefoglalás

Valószínű, hogy jelenleg a hosszas elemzés után sem tudjuk megválaszolni a címben feltett kérdést. Az eddigi eredmények alapján mégis úgy tűnik, hogy a BEACOPP változatai – leginkább az emelt dózisu kezelés – a 60 évnél fiatalabb előrehaladott stádiumú, kifejezetten rossz prognózisú betegek számára nyújthat nagyobb hasznot és tehet lehetővé rizikó-adaptált kezelést. Leszögezendő, hogy a hatásosságot és a széleskörű, könnyű alkalmazhatóságot még nem erősítették meg, ehhez meg kell várni a folyamatban lévő számos összehasonlító, multicentrikus vizsgálat eredményeit. Az is nyilvánvaló, hogy agresszív, jelentős csontvelői toxicitással járó KT-ről van szó, és a BEACOPP kezelések késői malignus és nem malignus szövődményeinek kockázata az eltelt idő alapján sem mérhető még le, ezért a betegek további hosszabb távú követése szükséges. Ezek alapján egyet kell értenünk azzal a nemzetközi gyakorlattal és javaslatlalt, hogy elsődleges BEACOPP-kezelés jelenleg csak összehasonlító trial-eken belül javasolt, ezen kívül, a mindennapi gyakorlatban a betegek elsődleges kezelésére továbbra is az ABVD ajánlott.

Irodalom

1. Canellos GP, Anderson JR, Proper KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. N Eng J Med 327:1478-1484, 1992
2. Carde P, Cavalli F, Diehl V, et al. Is escalated BEACOPP a standard therapy for advanced Hodgkin's disease? Hematology 1:282-290, 2000
3. Carde P, MacKintosh FR, Rosenberg SA. A dose and time response analysis of the treatment of Hodgkin's disease with MOPP chemotherapy. J Clin Oncol 1:146-153, 1983
4. Chiesi T, Federico M, Levis G, et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: Results of a randomised trial. Ann Oncol 13(Suppl. 1):102-106, 2002
5. Connors JM. Hodgkin's lymphoma: The hazards of success. J Clin Oncol 21:3388-3390, 2003
6. Connors JM, Klimo P, Adams G, et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy – comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report of the National Cancer Institute of Canada clinical trials groups. J Clin Oncol 15:1638-1645, 1997
7. Diehl V, Franklin J, Preunschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med 348:2386-2395, 2003
8. Diehl V, Schiller P, Engert A, et al. Results of the third interim analysis of the HD12 trial of the GHSG: 8 courses of escalated BEACOPP versus 4 escalated and 4 baseline courses of BEACOPP with or without additive radiotherapy for advanced stage Hodgkin's lymphoma. Blood 102:11, 2003
9. Diehl V, Sieber M, Rüffer U, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 8:1-6, 1997
10. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial. J Clin Oncol 21:607-614, 2003
11. Economopoulos T, Fountzilas G, Dimopoulos MA, et al. Treatment of intermediate and advanced stage Hodgkin's disease with modified baseline BEACOPP regimen: A Hellenic Co-operative Oncology Group Study. Eur J Haematol 71:257-262, 2003
12. Franklin J, Diehl V. Current clinical trials for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: BEACOPP. Ann Oncol 13(Suppl 1):98-101, 2002
13. Frei E III, Canellos GP. Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. Am J Med 69:585-594, 1980
14. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med 339:1506-1514, 1998
15. Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 7(Suppl 4):95-98, 1996
16. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 20:630-637, 2002
17. Radford JA, Rohatiner AZ, Ryder WD, et al. ChlVPP hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease. J Clin Oncol 20:2988-2994, 2002
18. Sieber M, Bredenfeld H, Jostin A, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results of pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 21:1734-1739, 2003
19. Tesch H, Diehl V, Lathan B, et al. Moderate dose escalation for advanced-stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Blood 92:4560-4567, 1998
20. Viviani S, Bonfante V, Santoro A, et al. Long term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. Cancer J Sci Am 5:275-282, 1999