

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η εξέλιξη της χημειοθεραπείας στο προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin

Από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα, η αντιμετώπιση του λεμφώματος Hodgkin (ΛΗ) αποτελεί σημείο αναφοράς για την αντιμετώπιση των υπόλοιπων κακοηθειών. Σήμερα, τουλάχιστον το 90% των ασθενών με ΛΗ αρχικών σταδίων και το 80–85% των ασθενών προχωρημένων σταδίων μπορούν να ιαθούν. Το 1964, οι de Vita et al εισήγαγαν το συνδυασμό MOPP (συνδυασμός μουστάρδας, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης, πρεδνιζόνης), ο οποίος οδήγησε σε ποσοστά ίασης περίπου 50%. Μία δεκαετία αργότερα, οι Bonadonna et al καθιέρωσαν το συνδυασμό ABVD (συνδυασμός αδριαμικίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης), ο οποίος αποτελεί έκτοτε τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του ΛΗ. Ο συνδυασμός ABVD και τα συναφή υβριδικά σχήματα MOPP/ABVD, MOPP/ABV (συνδυασμός αδριαμικίνης, μπλεομυκίνης και βιμπλαστίνης, ABV) οδήγησαν σε 70% μακροχρόνια επιβίωση, με σημαντικό ποσοστό των ασθενών να παραμένουν ανθεκτικοί ή να υποτροπιάζουν εντός της πενταετίας. Έτσι, η Γερμανική Ομάδα Μελέτης του Λεμφώματος Hodgkin (GHSG) εισήγαγε το εντατικοποιημένο (escalated) BEACOPP, το οποίο στη μελέτη HD9 υπερέχει του COPP/ABVD (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης, COPP) σ' ό,τι αφορά στο διάστημα ελεύθερο νόσου και στη συνολική επιβίωση (ΣΕ), με κόστος σημαντική αιματολογική τοξικότητα, τοξικούς θανάτους και δευτεροπαθείς αιματολογικές κακοήθειες. Οι μεταγενέστερες μελέτες HD12, HD15 της GHSG καθιέρωσαν το escalated BEACOPP (συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμικίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης σε κλιμακούμενες δόσεις) ως μια από τις βασικότερες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς ηλικίας <60 ετών και έδειξαν ότι αρκούν λιγότεροι κύκλοι BEACOPP escalated με συνακόλουθη μείωση της τοξικότητας. Ωστόσο, σε δύο πρόσφατες ιταλικές μελέτες και στη μελέτη #20012 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC) διαφαίνεται ισοδυναμία των BEACOPP escalated και ABVD σ' ό,τι αφορά στη ΣΕ, λόγω της αποτελεσματικής διάσωσης των ασθενών που υποτροπιάζουν με την εφαρμογή της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK). Επί πλέον, η συνδυασμένη θεραπεία όπως το Stanford V (συνδυασμός βιμπλαστίνης, αδριαμικίνης, βινκριστίνης, μουστάρδας, ετοποσίδης και πρεδνιζόνης) δεν αποδείχθηκε ανώτερη του ABVD και αποτελεί δυνητική επιλογή για ορισμένους ίσως ασθενείς με προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin χαμηλού κινδύνου (IPS ≤3), εξ αιτίας βραχύτερης διάρκειας και μικρότερης πνευμονικής τοξικότητας. Συνοψίζοντας, η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας στο προχωρημένο ΛΗ δεν συνιστά πανάκεια. Συνεπώς, είναι σημαντική η αναγνώριση της υποομάδας των ασθενών που θα ωφεληθούν από μια τέτοια προσέγγιση.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία
ΑΜΑΑΚ: Αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
ΕΕΕΝ: Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου
ΕΕΣ: Επιβίωση ελεύθερη συμβάματος
ΛΗ: Λέμφωμα Hodgkin

ΟΜΛ/ΜΔΣ: Οξεία μυελογενής λευχαιμία/Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
ΣΕ: Συνολική επιβίωση
ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία
ΑΒΝ: Συνδυασμός αδριαμικίνης, μπλεομυκίνης και βιμπλαστίνης
ΑΒΝΔ: Συνδυασμός αδριαμικίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(6):647–658
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(6):647–658

Α. Κανελλόπουλος,
Θ.Π. Βασιλακόπουλος,
Γ. Μελέτης

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα
Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

The development of
chemotherapy for advanced
Hodgkin lymphoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

ABVD
Escalated BEACOPP
Λέμφωμα Hodgkin
Προχωρημένα στάδια
Stanford V

Υποβλήθηκε 13.4.2013
Εγκρίθηκε 25.4.2013

BCVPP: Συνδυασμός καρμουςτίνης, κυκλοφωσφαμίδης, βιμπλαστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης

BEACOPP baseline (basB): Συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδη, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης

BEACOPP escalated (escB): Συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδη, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης σε κλιμακούμενες δόσεις

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

CEC (CORPEBVCAD): Συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, λομουστίνης, βιντεζίνης, μελφαλάνης, πρεδνιζόνης, επιρουμπικίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης, βινβλαστίνης και μπλεομυκίνης

ChIVPP/EVA: Υβριδικός συνδυασμός χλωραμβουκίλης, βιμπλαστίνης, προκαρβαζίνης, πρεδνιζόνης/ετοποσίδη, βινκριστίνης, αδριαμυκίνης

ChIVPP/PABIOE: Συνδυασμός ChIVPP με πρεδνιζόνη, αδριαμυκίνη, μπλεομυκίνη, βινκριστίνη και ετοποσίδη

COPP: Συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης

COPP/ABV/IMEP: Υβριδικός συνδυασμός COPP/αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης/ιφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης, ετοποσίδη

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EFS/FFS: Event free survival ή failure free survival

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor

GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GHSg: German Hodgkin Study Group

GISL: Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi

GITL: Italian Group for Innovative Therapies in Lymphoma

HL: Hodgkin's lymphoma

IIL: Intergruppo Italiani Linfomi

Interim PET-scan: Ενδιάμεση τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

IPS: International prognostic score

MCG: Michelangelo Cooperative Group

MOPP: Συνδυασμός μουστάρδας, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης, πρεδνιζόνης

MOPP/EBV/CAD: Υβριδικός συνδυασμός MOPP/επιρουμπικίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης/λομουστίνης, αδριαμυκίνης, βιντεζίνης

Stanford V: Συνδυασμός βιμπλαστίνης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, μουστάρδας, ετοποσίδη, πρεδνιζόνης

TRM: Treatment related mortality

UK NCRI: United Kingdom National Cancer Research Institute

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λέμφωμα Hodgkin (ΛΗ) προχωρημένων σταδίων έχει καταστεί ιάσιμη νόσος με την πλειοψηφία των ασθενών να επιτυγχάνουν μακροχρόνια επιβίωση ελεύθερη νόσου. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) περιέχουσα ανθρακυκλίνη είναι η θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, ο συνδυασμός αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης (ABVD) αμφισβητείται, καθώς νεότερα σχήματα, όπως το BEACOPP escalated (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη, αδριαμυκίνη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζόνη σε κλιμακούμενες δόσεις), έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα με σημαντική όμως τοξικότητα (πίν. 1). Επί πλέον, η χρήση ακτινοθεραπείας στη θεραπεία

της ογκώδους νόσου σε ασθενείς προχωρημένων σταδίων, μολονότι ευρέως εφαρμόσιμη, δεν έχει αποδειχθεί ότι πραγματικά βελτιώνει την επιβίωση. Οι ασθενείς που είναι πρωτοπαθώς ανθεκτικοί ή υποτροπιάζουν σύντομα μετά από την επίτευξη πλήρους ύφεσης έχουν πτωχή έκβαση και θα πρέπει να αναγνωρίζονται έγκαιρα έτσι ώστε να αντιμετωπίζονται πιο επιθετικά.¹⁻⁴ Συνεπώς, η βάση για την επιλογή του βέλτιστου χημειοθεραπευτικού συνδυασμού είναι η κατάταξη των ασθενών σε αναπαραγωγίμες ομάδες κινδύνου με σκοπό την εξατομίκευση της θεραπείας τους. Δυστυχώς, αυτό έχει μόνο μερικώς επιτευχθεί με το διεθνή προγνωστικό δείκτη (international prognostic score, IPS), ενώ η χρήση προγνωστικών βιολογικών δεικτών δεν έχει ενσωματωθεί ακόμη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Προς την κατεύθυνση αυτή σημαντική αναδεικνύεται και η πρώιμη αξιολόγηση της ανταπόκρισης με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT).

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ

Ο ορισμός του προχωρημένου ΛΗ διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ερευνητικών ομάδων.⁵⁻¹⁴ Τα στάδια III/IV κατά Ann Arbor θεωρούνται πάντοτε προχωρημένα, αν και ορισμένες ομάδες εξαιρούν επιλεγμένους^{6,7} ή και όλους⁵ τους ασθενείς σταδίου IIIA. Η κατάταξη των ασθενών σταδίου IIB δεν είναι ομόφωνη: Οι ομάδες EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) και κάποιες των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) αποκλείουν τους συγκεκριμένους ασθενείς από τον ορισμό των προχωρημένων σταδίων.⁵⁻⁸ Ωστόσο, η Γερμανική Ομάδα (German Hodgkin Study Group, GHSg) κατατάσσει το στάδιο IIB στο προχωρημένο ΛΗ, εάν συνοδεύεται από ογκώδη νόσο ή και εξωλεμφαδενική επέκταση.⁹ Άλλες ομάδες θεωρούν το στάδιο IIB ως προχωρημένο.¹⁰⁻¹⁴ Ορισμένες από τις ανωτέρω ομάδες θεραπεύουν και τους ασθενείς σταδίων IA/IIA με ογκώδη νόσο με πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται στο προχωρημένο ΛΗ.^{13,14}

3. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

3.1. MOPP: Ο πρώτος καινοτόμος χημειοθεραπευτικός συνδυασμός

Η εισαγωγή του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού MOPP (συνδυασμός μουστάρδας, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης, πρεδνιζόνης) επέφερε αλλαγή στη φυσική ιστορία της νόσου καθώς μέχρι τα μέσα του 20ού αιώνα το ΛΗ προχωρημένων σταδίων ήταν ανίατο.¹⁵ Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης της νόσου με το MOPP κυμαίνονται από 73–81%, η

μακροχρόνια επιβίωση ελεύθερη συμβάματος (ΕΕΣ, event free survival ή failure free survival, EFS/FFS) είναι 36–52% και η μακροχρόνια συνολική επιβίωση (ΣΕ) ανέρχεται περίπου στο 35%.¹⁶ Παρ' όλα αυτά, το MOPP προκαλεί στεριότητα, ιδίως στους άρρνες, και μυελοδυσπλασία. Η προσθήκη πέμπτου φαρμάκου στο συνδυασμό καρμουστίνης, κυκλοφωσφαμίδης, βιμπλαστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης (BCVPP) απέδωσε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ΕΕΣ (50% έναντι 33%) και ΣΕ (83% έναντι 75%) στα 5 έτη¹⁷ σε τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Bakemeier et al.

Για την ερμηνεία των κλινικών μελετών που παρατίθενται στο κείμενο τονίζεται ότι στον ορισμό της ΕΕΣ ως

σύμβαμα προσδιορίζεται μεταξύ άλλων και οποιοδήποτε αίτιο θανάτου χωρίς προηγούμενη υποτροπή/αντοχή της νόσου. Έτσι, η ΕΕΣ βαίνει διαρκώς μειούμενη προϊόντος του χρόνου και, ιδιαίτερα σε κακοήθειες με μακρά φυσική ιστορία, δεν ταυτίζεται με τον έλεγχο του πρωτοπαθούς όγκου από την εφαρμογή μιας δεδομένης θεραπείας.¹⁵

3.2. ABVD: Ο χημειοθεραπευτικός συνδυασμός αναφοράς με διττό όφελος σε τοξικότητα-αποτελεσματικότητα

Ο χημειοθεραπευτικός συνδυασμός αδριαμυκίνης,

Πίνακας 1. Συνήθεις χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί στην αντιμετώπιση του προχωρημένου λεμφώματος Hodgkin.

Χημειοθεραπευτικό σχήμα	Δόση (mg/m ²)	Οδός χορήγησης	Ημέρες χορήγησης	Διάρκεια κύκλου
<i>MOPP</i>				28 ημέρες
Mechlorethamine	6	IV	1, 8	
Oncovin	1,4*	IV	1, 8	
Procarbazine	100	PO	1–14	
Prednisone	40	PO	1–14	
<i>ABVD</i>				28 ημέρες
Adriamycin	25	IV	1, 15	
Bleomycin	10	IV	1, 15	
Vinblastine	6	IV	1, 15	
Dacarbazine	375	IV	1, 15	
<i>Stanford V</i>				12 εβδομάδες**
Mechlorethamine	6	IV	Εβδομάδα 3, 5, 9	
Adriamycin	25	IV	Εβδομάδα 3, 5, 9, 11	
Vinblastine	6	IV	Εβδομάδα 3, 5, 9, 11	
Vincristine	1,4*	IV	Εβδομάδα 2, 4, 6, 8, 10, 12	
Bleomycin	5	IV	Εβδομάδα 2, 4, 6, 8, 10, 12	
Etoposide	60	IV	Εβδομάδα 3, 7, 11	
Prednisone	40	PO	Εβδομάδα 1–10 παρ' ημέρα	
G-CSF		SQ		
<i>BEACOPP (escalated)</i>				21 ημέρες
Bleomycin	10	IV	8	
Etoposide	200	IV	1–3	
Adriamycin	35	IV	1	
Cyclophosphamide	1.250	IV	1	
Oncovin	1,4*	IV	8	
Procarbazine	100	PO	1–7	
Prednisone	40	PO	1–14	
G-CSF		SQ		
<i>COPP</i>				28 ημέρες
Cyclophosphamide	650	IV	1, 8	
Oncovin	1,4*	IV	1, 8	
Procarbazine	100	PO	1–14	
Prednisone	40	PO	1–14	

COPP/ABVD: Εναλλαγή κύκλων *COPP* και *ABVD* ανά 28 ημέρες

PO: Χορήγηση από του στόματος, IV: Ενδοφλέβια χορήγηση, SQ: Υποδόρια χορήγηση

Η δόση της μπλεομυκίνης εκφράζεται σε U/m²

*Μέγιστη δόση Oncovin (βινκριστίνη) 2 mg

**Οι 12 εβδομάδες δεν αφορούν στη διάρκεια κύκλου (που δεν υφίσταται στο συγκεκριμένο σχήμα) αλλά στη συνολική διάρκεια της χημειοθεραπείας

μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης (ABVD) αποτελεί ενδεχομένως την πλέον αποδεκτή θεραπεία πρώτης γραμμής για το προχωρημένο ΛΗ, ισορροπώντας ικανοποιητικά στη διεκυστίνδα μεταξύ αποτελεσματικότητας-τοξικότητας.¹⁸

Το ABVD υπερτερεί έναντι του MOPP τουλάχιστον σ' ό,τι αφορά στην ΕΕΣ. Τα ποσοστά ίασης μετά το ABVD±ΑΚΘ (ABVD±ακτινοθεραπεία) είναι της τάξης του 65%, ενώ η ΕΕΣ δεν υπερέρχεται το 50% στα 15 έτη μετά από θεραπεία με ABVD χωρίς επιπρόσθετη ΑΚΘ.^{15,16} Η υπόθεση των Goldie και Coldman ότι η εναλλαγή διαφορετικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων μπορεί να υπερνικήσει την αντοχή σε ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα οδήγησε σε προσπάθειες βελτίωσης των προαναφερθέντων αποτελεσμάτων με εναλλασσόμενους κύκλους MOPP (ή COPP) (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης, COPP) και ABVD, υβριδικά σχήματα (MOPP/ABV) ή ακόμη και συνδυασμούς 10 φαρμάκων (MOPP/EBV/CAD [υβριδικός συνδυασμός MOPP/επιρουμπικίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης/λομουστίνης, αδριαμυκίνης, βιντεζίνης] και COPP/ABV/IMEP [υβριδικός συνδυασμός COPP/αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης/ιφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης, ετοποσίδης]), χωρίς όμως επιτυχία.^{6,7,11,13,19,20} Τα περιέχοντα ετοποσίδη εναλλασσόμενα ή υβριδικά σχήματα ChIVPP/PABIOE [συνδυασμός ChIVPP με πρεδνιζόνη, αδριαμυκίνη, μπλεομυκίνη, βινκριστίνη και ετοποσίδη] και ChIVPP/EVA [υβριδικός συνδυασμός χλωραμβουκίλης, βιμπλαστίνης, προκαρβαζίνης, πρεδνιζόνης/ετοποσίδης, βινκριστίνης, αδριαμυκίνης] επίσης δεν αποδείχθηκαν ανώτερα του ABVD.¹⁴ Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των πρόσφατων κλινικών μελετών με ABVD είναι καλύτερα από εκείνα των παλαιότερων μελετών, με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης που ανέρχονται στο 90%.^{18,21-27} Στα πλεονεκτήματα του ABVD συγκαταλέγονται η ασφάλεια (χαμηλό ποσοστό τοξικών θανάτων)²¹⁻²⁷ και η ελαχιστοποίηση της πιθανότητας πρόκλησης στειρότητας συγκριτικά με τα σχήματα που περιέχουν αλκυλιωτικούς παράγοντες.^{28,29} Ωστόσο, σημαίνουσα ανεπιθύμητη ενέργεια συνιστά η πνευμονική τοξικότητα της μπλεομυκίνης, που παρατηρείται έως και στο 27% των ασθενών, με ποσοστά θνητότητας που ανέρχονται στο 24%, ιδίως επί ασθενών ηλικίας >45 ετών.³⁰ Ακόμη, η αδριαμυκίνη επιδρά αθροιστικά στην ανάπτυξη όψιμης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και βαλβιδοπαθειών στους επιζώντες ασθενείς με ΛΗ οι οποίοι έχουν ακτινοβοληθεί στο μεσοθωράκιο.³¹

Τέλος, αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα του εντατικοποιημένου ABVD (dose-dense, dose-intense ABVD) σε μια σειρά 46 ασθενών με προχωρημένο ΛΗ, στους οποίους το ABVD δόθηκε τις ημέρες 1, 11 κάθε κύκλου διάρκειας 21 ημερών, με τη δόση της αδριαμυκίνης στα 35 mg/m².

Η πενταετής ΕΕΣ ήταν εξαιρετική (91%), χωρίς αύξηση των λοιμώξεων, της λευχαιμογένεσης και της καρδιοτοξικότητας μετά από 4 έτη παρακολούθησης.³²

3.3. BEACOPP-escalated: Αποτελεσματικότερη αλλά και πλέον τοξική εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία

Η GHSG εισήγαγε το BEACOPP-escalated (escB) [συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης σε κλιμακούμενες δόσεις] στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Ο σχεδιασμός του βασίστηκε σε μαθηματικό μοντέλο, το οποίο προέβλεπε ότι η αύξηση της δόσης των φαρμάκων επιφέρει καλύτερο έλεγχο της νόσου από την ελάττωση του μεσοδιαστήματος των κύκλων της ΧΜΘ. Το escB καθιερώθηκε ως βασική θεραπεία για το ΛΗ προχωρημένων σταδίων καθώς απέδωσε σημαντικά καλύτερη επιβίωση απ' ό,τι οι συμβατικοί συνδυασμοί στη μελέτη HD9 της GHSG,^{9,33} στην οποία ασθενείς με ΛΗ προχωρημένων σταδίων κατά τον ορισμό GHSG τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 8 κύκλους COPP/ABVD ή BEACOPP με συμβατικές δόσεις φαρμάκων (baseline BEACOPP, basB) [συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης] ή escB. Τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης σε 1.196 ασθενείς με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 111 μηνών έδειξαν δεκαετή επιβίωση χωρίς αστοχία της θεραπείας σημαντικά υψηλότερη στο σκέλος του escB απ' ό,τι στα σκέλη των basB και COPP/ABVD (82%, 70% και 64%, αντίστοιχα, $p < 0,0001$). Τα αντίστοιχα ποσοστά ΣΕ ήταν 86%, 80% και 75% ($p = 0,0005$).³³ Παρά το γεγονός ότι το COPP/ABVD δεν είναι κατ' ανάγκη ισοδύναμο με το ABVD, η HD9 υπέδειξε το escB ως τη θεραπεία εκλογής για το προχωρημένο ΛΗ τουλάχιστον στο πλαίσιο της GHSG. Ωστόσο, το escB δεν εκτόπισε το ABVD λόγω της πολύ μεγαλύτερης αιματολογικής τοξικότητας, της πρόκλησης στειρότητας στους άρρενες και στην πλειονότητα των θηλέων, αλλά και της σημαντικά υψηλότερης δεκαετούς επίπτωσης δευτεροπαθούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας/μυελοδυσπλασίας (ΟΜΛ/ΜΔΣ, 3,2%, 2,2% και 0,4% για τα τρία σκέλη της μελέτης, $p = 0,03$).

Σε αντιδιαστολή με τα αρχικά δεδομένα που κατέδειξαν πλεονέκτημα επιβίωσης σε όλες τις ομάδες κινδύνου, το μακροχρόνιο όφελος στη ΣΕ περιορίστηκε στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου σύμφωνα με τον IPS, δηλαδή σε εκείνους με IPS 2-3.³³ Ακόμη, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των σκελών της μελέτης σ' ό,τι αφορά στη ΣΕ και στην επιβίωση ελεύθερη αστοχίας της θεραπείας για τους ασθενείς ηλικίας >60 ετών.

Με σκοπό τη μείωση της τοξικότητας, η GHSG διερεύ-

νησε την αποτελεσματικότητα τροποποιημένων εκδοχών του BEACOPP. Η τεσσάρων σκελών μελέτη HD12 της GHSG περιελάμβανε ασθενείς σταδίων IIB με ογκώδη νόσο και III–IV, συγκρίνοντας 8 κύκλους escB (\pm AKΘ) με 4 κύκλους escB και 4 κύκλους basB (\pm AKΘ). Ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε στα σκέλη που προβλεπόταν, στους ασθενείς με αρχικά ογκώδη νόσο (>5 cm) ή υπολειμματικές βλάβες $>1,5$ cm. Στην ανάλυση 1.571 ασθενών με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 78 μηνών, η πενταετής ΕΕΣ, η επιβίωση ελεύθερη αποτυχίας της θεραπείας και η συνολική επιβίωση ήταν 85,5%, 86,2% και 91%, αντίστοιχα.³⁴ Αν και δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές σε αυτά τα καταληκτικά στοιχεία μεταξύ των δύο σχημάτων, η πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος ήταν σημαντικά υψηλότερη στο πειραματικό σκέλος «4+4» (3,3% έναντι 1,1%, $p=0,006$). Στο μέρος basB του σκέλους «4+4» παρατηρήθηκε μικρότερη αιματολογική τοξικότητα, χωρίς όμως διαφορά στην επίπτωση δευτεροπαθούς ΟΜΛ/ΜΔΣ. Οι τοξικοί θάνατοι ήταν 2,4% στο σκέλος escB και 3,4% στο λιγότερο εντατικό «4+4» σκέλος, όπου οι περισσότεροι θάνατοι (21/27) έλαβαν χώρα στους πρώτους 4 κύκλους, δηλαδή υπό το escB.³⁴ Τοξικοί θάνατοι παρατηρήθηκαν στο 17,2% των ασθενών ηλικίας 60–65 ετών και μόλις στο 2% των ασθενών <60 ετών. Επομένως, το escB αντενδείκνυται στους ασθενείς ηλικίας >60 ετών και η προσπάθεια αποκλιμάκωσης της θεραπείας δεν ήταν επιτυχή.

Η μελέτη HD15 της GHSG συνέκρινε 8 κύκλους escB έναντι 6 κύκλων escB και 8 κύκλων BEACOPP-14 (BEACOPP σε συμβατικές δόσεις χορηγούμενο ανά 14 ημέρες), δοκιμάζοντας έτσι έναν άλλο τρόπο αποκλιμάκωσης της χημειοθεραπείας.³⁵ Ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε μόνο σε ασθενείς με υπολειμματικές μάζες $>2,5$ cm που παρέμεναν θετικοί στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-scan) και περιορίστηκε μόνο στις εν λόγω περιοχές. Το σκέλος των 6 κύκλων όχι μόνο δεν ήταν κατώτερο, αλλά παρουσίασε τα καλύτερα ποσοστά ΕΕΣ και ΣΕ (πενταετής ΣΕ 95% έναντι 95% για το BEACOPP-14 και 92% για το escB $\times 8$), καθώς σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 48 μηνών οι τοξικοί θάνατοι ήταν σημαντικά λιγότεροι (0,8%, 0,8% και 2,1%, αντίστοιχα), όπως επίσης και τα δευτεροπαθή ΜΔΣ/ΟΜΛ (0,7%, 1,1% και 1,8%, αντίστοιχα). Βάσει των δεδομένων αυτών, η χορήγηση 6 κύκλων escB αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τη θεραπεία του προχωρημένου ΛΗ σύμφωνα με την GHSG.³⁵

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη της GHSG, η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα (treatment related mortality, TRM, δηλαδή τοξικοί θάνατοι) επί 3.402 ασθενών που έλαβαν escB στις κλινικές μελέτες HD9, HD12, HD15 ανήλθε στο 1,9%, με το 31% των συμβαμάτων να παρουσιάζεται στον πρώτο κύκλο.³⁶ Πλείστα των συμβαμάτων

(87%) ήταν συνέπεια εμπύρετης ουδετεροπενίας. Η TRM συσχετίστηκε ισχυρά (α) με την ηλικία, κυμαινόμενη από 0,7% στους ασθενείς ηλικίας <40 ετών, σε 2,5% στους ασθενείς 40–49 ετών, 3,8% σε εκείνους ηλικίας 50–59 ετών και 14,3% στους ασθενείς >60 ετών και (β) με την πτωχή κατάσταση ικανότητας (performance status ≥ 2 κατά ECOG ή $<80\%$ κατά Karnofsky). Για τη μείωση της TRM, η GHSG συνιστά προθεραπεία με 4ήμερη ώση (40 mg ημερησίως) δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς ≥ 40 ετών, ενδονοσοκομειακή χορήγηση του 1ου κύκλου escB, χορήγηση χημειοπροφύλαξης με κινολόνη/τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και έναρξη του παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) από την 4η ημέρα κάθε κύκλου αντί της 9ης ημέρας.

3.4. BEACOPP escalated έναντι του ABVD;

Τα αποτελέσματα των μελετών του escB θα πρέπει να συγκρίνονται με τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών με το ABVD (πίν. 2), καθώς στις παλιότερες μελέτες η σχετική πυκνότητα της δόσης των φαρμάκων του ABVD (relative dose intensity) παρουσίαζε διαφορές από μελέτη σε μελέτη.⁷ Ακόμη και στη μελέτη HD9 το COPP/ABVD χορηγήθηκε με σημαντικά μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα (μέση συνολική διάρκεια θεραπείας 46,3 εβδομάδες αντί των προκαθορισμένων 30 εβδομάδων), ενώ το escB χορηγήθηκε ανά 22–23 περίπου ημέρες –όπως ήταν προγραμματισμένο– λόγω της συστηματικής χορήγησης αυξητικών παραγόντων.⁹ Σε αντίθεση με παλιότερες σειρές ασθενών οι οποίοι λάμβαναν ABVD με καθυστερήσεις εν αναμονή της ανάκαμψης των ουδετεροφίλων, το 99% της πυκνότητας δόσης μπορεί να επιτευχθεί χωρίς υποστηρικτική αγωγή με G-CSF,²¹ όπως έδειξε σχετική αναδρομική μελέτη όπου η μέση διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας ήταν 28,2 ημέρες και τα αποτελέσματα εφάμιλλα με εκείνα των ασθενών στους οποίους είχε χορηγηθεί αυξητικός παράγοντας για τα λευκά.

Η πρώτη απ' ευθείας σύγκριση του ABVD με το escB πραγματοποιήθηκε στην ιταλική μελέτη HD2000, όπου τυχαιοποιήθηκαν 307 ασθενείς για να λάβουν 6 κύκλους ABVD έναντι 6 κύκλων BEACOPP (4 escB+2 basB) ή 6 κύκλων CEC (COPPEBVCAD) [συνδυασμός κυκλοφωσφαιμίδης, λομουστίνης, βιντεζίνης, μελφαλάνης, πρεδνιζόνης, επιρουμπικίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης, βιμπλαστίνης και μπλεομυκίνης]. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41 μηνών, το BEACOPP υπερέχει έναντι του ABVD ως προς την ΕΕΣ με σαφή μείωση της πρωτοπαθώς ανθεκτικής νόσου (πενταετής ΕΕΣ 81% έναντι 68%, αντίστοιχα, $p=0,038$).²² Το BEACOPP υπερέτερουσε σε όλες τις κατηγορίες κινδύνου των ασθενών και ιδίως σε αυτούς με IPS ≥ 3 . Παρ' όλα αυτά, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην

Πίνακας 2. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες στο προχωρημένο λέμφωμα Hodgkin.

Μελέτη	Ασθενείς (#) και στάδιο	Χημειοθεραπευτικό σχήμα/%ΑΚΘ	ΕΕΣ, %/έτη	Συνολική επιβίωση, %	Τοξικοί θάνατοι, %	n-ετής επιβίωση (n)
GHSG HD9 (2009) ³³	1196 IIB un ^{f*} , IIIA un ^{f*} , IIB, IV	COPP/ABVD ×8/64%	64	75	1,9	10
		basB ×8/71%	70	80	1,5	
		escB ×8/71%	82	86	1,7	
GHSG HD12 (2011) ³⁴	1571 IIB un ^{f**} , III, IV	escB ×8/11–66%	86	92	2,4	5
		escB ×4+basB ×4/11–77%	85	90	3,4	
GHSG HD15 (2012) ³⁵	2137 IIB un ^{f**} , III, IV	escB ×8/9%	84	92	2,1	5
		escB ×6/12%	89	95	0,8	
		BEACOPP-14 ×8/11%	85	95	0,8	
MCG, GITIL, IIL (2011) ²³	321 IIB, III, IV και IA/IIA με IPS ≥3	ABVD ×6–8/66%	71	91	0,6	7
		escB ×4+basB ×4/67%	87	90	3,2	
GISL HD2000 (2009) ²²	307 IIB, III, IV	ABVD ×6/46%	68	84	0	5
		escB ×4+basB ×2/44%	81	92	2,0	
Intergroup #20012 EORTC ²⁵	549 III, IV και IPS ≥3	ABVD ×8	73	87	2,2	4
		escB ×4+basB ×4 χωρίς ΑΚΘ	84	90	1,8	
UK NCRI (2009) ¹⁸	520 I/IIAX, IIB, III, IV	ABVD ×6/53%	76	90	0,4	5
		Stanford V/73%	74	92	0	
ECOG E2496 (2013) ²⁷	812 IIB un ^f , III, IV	ABVD ×6/41%	73	88	<1	5
		Stanford V/75%	71	87	<1	
Federico et al, HD01 (2009) ⁴¹	163***	ABVD ×8/56% ΑΚΘ	75	84	0	10
		ABVD 4→ASCT/53% ΑΚΘ	79	85	1,2	

ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία, ABVD: Συνδυασμός αδριαμυκίνης, μπλεομυκίνης, βιμπλαστίνης και δακαρβαζίνης, BEACOPP baseline (basB): Συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης, BEACOPP escalated (escB): Συνδυασμός μπλεομυκίνης, ετοποσίδης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης σε κλιμακούμενες δόσεις, COPP: Συνδυασμός κυκλοφωφαμίδης, βινκριστίνης, προκαρβαζίνης και πρεδνιζόνης, Stanford V: Συνδυασμός βιμπλαστίνης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, μουστάρδας, ετοποσίδης και πρεδνιζόνης, GHSG: German Hodgkin Study Group, MCG: Michelangelo Cooperative Group, GITL: Italian Group for Innovative Therapies in Lymphoma, IIL: Intergruppo Italiani Linfomi, GISEL: Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi, UK NCRI: United Kingdom National Cancer Research Institute, ΕΕΣ: Επιβίωση ελεύθερη συμπίπτουσα, un^{f*}: Ασθενείς πρώτων σταδίων δυσμενούς πρόγνωσης, δηλαδή: IIB με ογκώδες μεσοθωράκιο, IIIA με ογκώδες μεσοθωράκιο ή και αυξημένη ΤΚΕ (>30 mm/ώρα σε ύπαρξη συστηματικών συμπτωμάτων, >50 mm/ώρα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς) ή και με προσβολή >3 λεμφαδενικών περιοχών, un^{f**}: Ασθενείς IIB δυσμενούς πρόγνωσης, δηλαδή παρουσία ογκώδους μεσοθωρακίου ή και εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων, X: Ογκώδης νόσος (μάζα μεσοθωρακίου >1/3 της εγκάρσιας διαμέτρου του θωρακικού κλωβού στο επίπεδο Θ5/Θ6 ή και λεμφαδενική μάζα ≥10 cm), B: Πυρετός (>38 °C) σταθερός ή υποτροπιάζων κατά τον τελευταίο μήνα ή και έντονες νυκτερινές εφιδρώσεις κατά τον τελευταίο μήνα ή και απώλεια βάρους >10% το τελευταίο εξάμηνο, A: Χωρίς συστηματικά συμπτώματα

***Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς προχωρημένων σταδίων (δεν ορίστηκαν επακριβώς) και τουλάχιστον δύο (τριών για τους ασθενείς της GELA) από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου: Αυξημένη LDH, ογκώδης μάζα μεσοθωρακίου, στάδιο IV με περισσότερες από μία εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις, χαμηλός αιματοκρίτης (<34% για τις γυναίκες και <38% για τους άνδρες), βουβωνική εντόπιση, συμμετοχή του μυελού των οστών (για τους ασθενείς της GELA).

%ΑΚΘ: Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου ως εδραίωση. Τα κριτήρια και η συνολική δόση χορήγησης ΑΚΘ διέφεραν μεταξύ των μελετών:

GHSG HD9: ΑΚΘ (30 Gy) επί αρχικά ογκώδους νόσου (>5 cm), 40 Gy σε κάθε υπολειμματική μάζα

GHSG HD12: Όλοι οι ασθενείς με <50% ανταπόκριση σε θέσεις αρχικά ογκώδους νόσου έλαβαν 30 Gy. Ακολούθως, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν ή όχι σε συμπληρωματική ΑΚΘ (30 Gy) στις θέσεις αρχικά ογκώδους νόσου ή και επί υπολειμματικής μάζας ≥1,5 cm

GHSG HD15: Συμπληρωματική ΑΚΘ της τάξης των 30 Gy μόνο επί PET-θετικής υπολειμματικής νόσου ≥2,5 cm

IIL 2011: Συμπληρωματική ΑΚΘ (25,2 Gy) σε θέσεις αρχικά ογκώδους νόσου και (30,6 Gy) σε υπολειμματικές μάζες

GISL HD2000: Συμπληρωματική ΑΚΘ (30–36 Gy) σε θέσεις αρχικά ογκώδους νόσου ή και σε μερικούς βραδέως ανταποκρινόμενες μάζες

UK NCRI: Αρχικά χορηγήθηκε ΑΚΘ εδραίωσης (34–36 Gy) επί αρχικά ογκώδους μεσοθωρακίου, λεμφαδενικών μαζών ≥5 cm και μακροσκοπικής νόσου (οζώδεις εστίες σε CT) του σπλήνα και στα δύο σκέλη της μελέτης. Στη συνέχεια, για το σκέλος του ABVD η ΑΚΘ εδραίωσης περιορίστηκε στους ασθενείς που δεν πέτυχαν πλήρη ύφεση

ECOG E2496: Οι ασθενείς στο σκέλος του Stanford V υποβλήθηκαν σε 36 Gy όπως και στη UK NCRI. Εκείνοι υπό ABVD έλαβαν συμπληρωματικά 36 Gy στην περίπτωση ογκώδους μεσοθωρακικής νόσου

Federico et al, HD01: Συμπληρωματική ΑΚΘ χορηγήθηκε σε αρχικά ογκώδη νόσο ή και υπολειμματικές μάζες, χωρίς να παρέχονται πληροφορίες για τη συνολική δόση

επιβίωση (92% έναντι 84%, p=0,89), αν και η ισχύς της μελέτης HD2000 όσον αφορά στην ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών στη ΣΕ ήταν μάλλον περιορισμένη.²²

Η απουσία διαφοράς στην επιβίωση αποδόθηκε επίσης στην αποτελεσματικότητα των θεραπειών διάσωσης στο LH και στο σχετικά βραχύ χρόνο παρακολούθησης των ασθενών δεδομένης της φυσικής ιστορίας του νοσήματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (εμπύρετη ουδετεροπενία, λοιμώξεις) ήταν περισσότερες για το escB, ενώ οι τοξικοί θάνατοι ανήλθαν στο 2%.

Σε άλλη ιταλική μελέτη από τους Viviani et al αναλύθηκαν 331 ασθενείς με LH σταδίων IIB, III, IV ή I/IIA και IPS ≥3, οι οποίοι έλαβαν ABVD × 6–8 κύκλους ή BEACOPP×(4 esc+4 bas) με ή χωρίς ΑΚΘ σε επιλεγμένους ασθενείς.²³ Οι

ανθεκτικοί ασθενείς και εκείνοι με υπολειμματική νόσο υποβάλλονταν σε μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 61 μήνες. Μετά από την ολοκλήρωση όλων των θεραπειών, η επταετής επιβίωση ελεύθερη δεύτερης υποτροπής ήταν 88% στην ομάδα του BEACOPP και 82% στην ομάδα του ABVD ($p=0,15$), ενώ η επταετής ΣΕ ήταν 89% και 84%, αντίστοιχα ($p=0,39$). Οι τοξικοί θάνατοι ήταν 3,2% και 0,6%, αντίστοιχα.²³ Η μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική ως προς την έμφαση που δινόταν στη ΣΕ, η οποία συνιστούσε δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Επίσης, τονίστηκε ότι ήταν μικρότερη από την HD9 τόσο ως προς τον αριθμό των ασθενών (331 έναντι 727 ασθενείς) όσο και ως προς τη διάμεση παρακολούθηση (61 έναντι 111 μηνών), με ανάλογες συνέπειες ως προς την ισχύ για την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών.²⁴ Ακόμη, υπογραμμίστηκε ότι το ποσοστό της πρωτοπαθούς ανθεκτικής νόσου ήταν διπλάσιο στο σκέλος του ABVD (15% έναντι 7%) και ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών δεν έλαβαν θεραπεία διάσωσης λόγω προόδου της νόσου.²⁴

Παρά τα παραπάνω, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης 20012 της EORTC συνάδουν με τις ιταλικές μελέτες.²⁵ Σε αυτή τυχαιοποιήθηκαν 549 ασθενείς με ΛΗ ηλικίας ≤ 60 ετών, σταδίων III/IV και με $IPS \geq 3$, προκειμένου να λάβουν 8 ABVD έναντι 8 BEACOPP (4 esc+4 bas) χωρίς ακτινοθεραπεία. Με (βραχύ) διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 3,8 ετών, η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (EEN) ήταν 73% έναντι 83%, αντίστοιχα ($p=0,005$) και η ΕΕΣ ήταν 64% έναντι 69%, αντίστοιχα ($p=0,31$), με απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς ως προς τη ΣΕ (87% έναντι 90%, $p=0,21$). Η απουσία διαφοράς στην ΕΕΣ παρά τη διαφορά στην EEN οφείλεται στο γεγονός ότι τα συμβάματα στην ΕΕΣ περιελάμβαναν και την πρώιμη διακοπή της θεραπείας, ακόμη και χωρίς ταυτόχρονη πρόοδο νόσου, λόγω τοξικότητας. Οι τοξικοί θάνατοι ήταν παρόμοιοι στα δύο σκέλη της μελέτης –5 σε απόλυτο αριθμό για το BEACOPP και 6 για το ABVD– με πρώιμη διακοπή της θεραπείας (πριν από τον 5ο κύκλο) σε 12 και 26 ασθενείς, αντίστοιχα. Υπήρξαν 5 αλλαγές θεραπείας σε BEACOPP και 10 σε ABVD. Δευτεροπαθείς νεοπλασίες παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς υπό ABVD και 10 ασθενείς στο σκέλος του BEACOPP (ΜΔΣ/ΟΜΛ 2 έναντι 4, καρκίνος πνεύμονα 2 έναντι 1, NHL 3 έναντι 2, άλλες μορφές 1 έναντι 3). Συμπερασματικά, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης (ΕΕΣ) ήταν παραπλήσιο μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης. Οι περισσότερες πρόοδοι/υποτροπές της νόσου παρατηρήθηκαν με το ABVD, ενώ οι πρώιμες διακοπές της θεραπείας ήταν πιο συχνές με το BEACOPP. Ακόμη και στη θεωρούμενη «πολύ υψηλού κινδύνου» κατηγορία των ασθενών προχωρημένων σταδίων ($IPS \geq 3$) η ΣΕ δεν βελτιώθηκε με το BEACOPP, αν και ο μάλλον βραχύς

χρόνος παρακολούθησης επιβάλλει την επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων αργότερα.

Σε μια μετα-ανάλυση 2.868 ασθενών, όπου συγκρίθηκαν οι διάφορες εκδοχές του BEACOPP με το ABVD,²⁶ επιβεβαιώθηκε η ανωτερότητα του escB σ' ό,τι αφορά στην EEN (7 ασθενείς πρέπει να λάβουν escB για να αποφευχθεί μία υποτροπή της νόσου μέσα σε 10 έτη), αλλά δεν ίσχυσε το ίδιο για τη ΣΕ στο σχετικά σύντομο διάμεσο διάστημα παρακολούθησης (<5 έτη) στις επί μέρους μελέτες. Ακόμη, η θεραπεία με BEACOPP προκάλεσε αναιμία (10x) και θρομβοπενία (19x), χωρίς αύξηση της σχετιζόμενης με τη θεραπεία θνητότητας. Επιπρόσθετα, το BEACOPP επέφερε οκταπλάσιο κίνδυνο δευτεροπαθούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας/μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, αν και ο συνολικός αριθμός δευτεροπαθών κακοηθειών δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά στις δύο ομάδες ασθενών. Αντίθετα, άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση της ίδιας ομάδας επί 9.993 ασθενών που συμμετείχαν σε 11 σχετικές κλινικές μελέτες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 5,9 έτη, επιβεβαίωσε την ανωτερότητα του escB στην EEN και ανέδειξε σημαντικό πλεονέκτημα πενταετούς ΣΕ της τάξης του 10% (95% CI: 3–15%), όταν η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με την υποομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο 6 κύκλους escB.³⁷

3.5. Stanford V: Πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός συνδυασμός που δεν υπερκέρασε το ABVD

Ένας ακόμη συνδυασμός που συγκρίθηκε με το ABVD είναι το σχήμα Stanford V [συνδυασμός βιμπλαστίνης, αδριαμυκίνης, βινκριστίνης, μουστάρδας, ετοποσίδης και πρεδνιζόνης], διάρκειας 12 εβδομάδων, το οποίο περιλαμβάνει ΑΚΘ ως αναπόσπαστο στοιχείο του.^{18,38} Στο Stanford V, η χημειοθεραπεία χορηγείται εβδομαδιαία επί 3 μήνες, ακολουθούμενη από ΑΚΘ 36 Gy στις αρχικά προσβεβλημένες περιοχές διαστάσεων >5 cm, καθώς και σε μακροσκοπική προσβολή του σπλήνα. Αν και το Stanford V διατηρεί ή και αυξάνει την ένταση της δόσης ορισμένων φαρμάκων, οι αθροιστικές δόσεις της αδριαμυκίνης και της μπλομυκίνης είναι σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με 6 κύκλους με ABVD (150 mg/m² έναντι 300 mg/m² και 30 U/m² έναντι 120 U/m², αντίστοιχα). Σε δύο μελέτες φάσης II το Stanford V είχε εξαιρετική αποτελεσματικότητα με την πενταετή ΕΕΣ και τη ΣΕ να υπερβαίνουν το 80%. Ποσοστό 97% των ασθενών ολοκλήρωσε το πρόγραμμα, χωρίς να υποστεί στείρωση και με χαμηλά ποσοστά πνευμονικής τοξικότητας, δευτεροπαθούς ΟΜΛ/ΜΔΣ και συμπαγών νεοπλασιών. Ωστόσο, σκεπτικισμό προκαλεί το γεγονός ότι οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν και ασθενείς με αντικειμενικά καλύτερη πρόγνωση (IIA ογκώδες και IIB μη ογκώδες). Ακόμη, αντίθετα από το escB, το Stanford V ήταν λιγότερο

αποτελεσματικό στους ασθενείς με IPS ≥ 4 ή και σταδίου IV. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 92 μηνών, η ΕΕΣ και η ΣΕ των ασθενών με IPS 0–3 έναντι αυτών με IPS 4–7 ήταν 92% έναντι 68% και 98% έναντι 81%, αντίστοιχα. Επίσης, οι ασθενείς σταδίου IV εμφάνιζαν σαφώς βραχύτερο διάστημα εξέλιξης της νόσου με 40% πιθανότητα υποτροπής, έναντι μόλις 15% για τους ασθενείς σταδίων I–III ($p=0,001$), χωρίς στατιστική διαφορά στη ΣΕ.^{38,39}

Ακολούθησαν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης του Stanford V με το ABVD στους ασθενείς με προχωρημένο ΛΗ, περιλαμβανομένων των σταδίων I–II με ογκώδη νόσο του μεσοθωρακίου. Στη βρετανική μελέτη UK NCRI (United Kingdom National Cancer Research Institute),¹⁸ αρχικά χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία και στα δύο σκέλη της μελέτης, όπως προβλέπει το Stanford V, στη συνέχεια όμως η ΑΚΘ περιορίστηκε μόνο στους ασθενείς με ογκώδη νόσο μεσοθωρακίου στο σκέλος του ABVD. Έτσι, το 53% των ασθενών στο σκέλος του ABVD έλαβαν ΑΚΘ έναντι 73% υπό το Stanford V. Αναλύθηκαν 520 ασθενείς και σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 4,3 ετών η έκβασή τους ήταν πανομοιότυπη (76% ΕΕΣ και 90% ΣΕ για το ABVD, 74% και 92% αντίστοιχα για το Stanford V). Η αιματολογική τοξικότητα ήταν παρόμοια, όπως και ο αριθμός των δευτεροπαθών κακοηθειών. Το Stanford V ήταν λιγότερο πνευμονοτοξικό, αλλά στο σκέλος του περιγράφηκε ένα περιστατικό σοβαρής (grade IV) περιφερικής νευροπάθειας.

Η δεύτερη σχετική μελέτη E2496 της ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) περιλάμβανε 812 ασθενείς. Η ακτινοθεραπεία στο σκέλος του ABVD χορηγήθηκε μόνο επί ογκώδους νόσου του μεσοθωρακίου. Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 5 ετών δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ του ABVD και του Stanford V στην ΕΕΣ και στη ΣΕ (73% έναντι 71% και 88% έναντι 87%, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με IPS ≥ 3 στο σκέλος του ABVD είχαν σημαντικά καλύτερη πενταετή ΕΕΕΝ έναντι των αντίστοιχων ασθενών υπό Stanford V (68% έναντι 58%, $p=0,013$), αν και η ΣΕ δεν διέφερε (77% έναντι 75%, αντίστοιχα).²⁷

Στον αντίποδα αυτών, η πολυκεντρική μελέτη της IIL (Intergruppo Italiano Linfomi) ανέφερε χειρότερη επιβίωση ελεύθερης νόσου για το Stanford V έναντι 6 κύκλων ABVD ή MOPP/EBV/CAD.¹⁷ Στα 5 έτη η ΕΕΣ ήταν 73%, 85% και 94%, αντίστοιχα (με $p<0,01$ για τη σύγκριση του Stanford V με τα άλλα σχήματα) χωρίς σημαντική διαφορά στην επιβίωση. Η υποδεέστερη επιβίωση ελεύθερης νόσου αποδόθηκε στην εφαρμογή τροποποιημένης εκδοχής του Stanford V (ακτινοθεραπεία μόνο επί υπολειμματικής ή ογκώδους νόσου ≥ 6 cm). Επί πλέον, ο αρχικός σχεδιασμός του Stanford V προέβλεπε τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας εδραίωσης εντός 2–4 εβδομάδων από το πέρας της ΧΜΘ, ενώ στην ιταλική μελέτη το διάστημα αυτό ανερχόταν σε 4–6 εβδομάδες.

Συμπερασματικά, το Stanford V δεν υπερτερεί του ABVD παρά τη συστηματική χρήση της ακτινοθεραπείας στην πλειοψηφία των ασθενών. Το ABVD παραμένει θεραπεία εκλογής καθώς προσφέρει καλύτερο έλεγχο της νόσου παρέχοντας τη δυνατότητα αποφυγής της ακτινοθεραπείας στην πλειοψηφία των ασθενών. Ωστόσο, το Stanford V θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ορισμένους ασθενείς με ΛΗ προχωρημένων σταδίων χαμηλού κινδύνου, εξ αιτίας της βραχείας διάρκειάς του και της χαμηλότερης πιθανότητας οξείας πνευμονικής τοξικότητας.

3.6. Μεγαθεραπεία ακολουθούμενη από διάσωση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

Η χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων (μεγαθεραπεία) ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AMAAK) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με ΛΗ σε υποτροπή.⁴⁰ Η θέση της AMAAK στην πρώτη γραμμή αξιολογήθηκε από τους Federico et al, οι οποίοι τυχαίοποίησαν 163 ασθενείς με ΛΗ προχωρημένων σταδίων υψηλού κινδύνου να λάβουν μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση ή 4 επί πλέον κύκλους ABVD, αφού είχαν επιτύχει τουλάχιστον μερική ύφεση μετά τους 4 αρχικούς κύκλους ABVD. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 50 μηνών, η ΕΕΣ και η ΣΕ ήταν η ίδια και στα δύο σκέλη της μελέτης.⁴¹ Σε άλλη ιταλική μελέτη που ολοκληρώθηκε πρόσφατα, οι Zinzani et al ανακοίνωσαν ενθαρρυντικά προκαταρκτικά δεδομένα από την εφαρμογή πρώιμης διάσωσης με μεγαθεραπεία και AMAAK σε ασθενείς με προχωρημένο ΛΗ και θετικό PET-scan μετά από δύο κύκλους ABVD.⁴²

3.7. Ο ρόλος του PET και του IPS ενώπιον του διλήμματος: ABVD ή BEACOPP-escalated;

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ABVD παραμένει η συχνότερα επιλεγόμενη θεραπεία για τους ασθενείς με προχωρημένο ΛΗ, επειδή είναι δραστικό με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Σ' ό,τι αφορά στο BEACOPP-escalated, ο ρόλος του μπορεί να αποσαφηνιστεί από την κατάταξη των ασθενών σε κατηγορίες κινδύνου, καθώς τουλάχιστον το 25–30% δεν θα ανταποκριθεί καλά στο ABVD ή θα υποτροπιάσει. Έχει αποδειχθεί ότι η ενδιάμεση αξιολόγηση με PET-scan μετά από δύο κύκλους ABVD (PET-2) έχει ισχυρή προβλεπτική αξία για την έκβαση των ασθενών με ΛΗ προχωρημένων σταδίων.⁴³ Οι Galamini et al ανέλυσαν 260 ασθενείς κλινικών σταδίων IIB, III, IV ή IIA με ≥ 1 παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έλαβαν 6 κύκλους ABVD±ΑΚΘ. Το 81% των ασθενών με αρνητικό PET-2 είχαν 95% διετή ΕΕΣ, έναντι 13% εκείνων με θετικό PET-2 ($p<0,0001$). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με θετικό PET-2 θα μπορούσαν να

λάβουν εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία τύπου escB. Έτσι, σε προοπτική μελέτη από τους ίδιους ερευνητές εξετάστηκε η έκβαση 165 ασθενών με προχωρημένο ΛΗ οι οποίοι έλαβαν αρχικά 2 κύκλους ABVD και επί αρνητικού PET-2 συνέχιζαν με 4 ακόμη κύκλους ABVD±AKΘ, ενώ στην αντίθετη περίπτωση χορηγείτο BEACOPP (4 esc+4 bas).⁴⁴ Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 34 μηνών, η διετής ΕΕΕΝ ήταν 62% για τους PET-2 θετικούς και 95% για τους PET-2 αρνητικούς ασθενείς. Στην εν λόγω μελέτη, η εντατικοποίηση με BEACOPP βάσει του ενδιάμεσου PET-2 scan έδωσε καλύτερα αποτελέσματα απ' ό,τι η συνέχιση θεραπείας με ABVD σε προηγούμενες μελέτες, χωρίς ωστόσο αυτό να αποτελεί άμεση απόδειξη της υπεροχής του. Ως εκ τούτου, ο ρόλος του PET-2 στην επιλογή και εντατικοποίηση της ΧΜΘ 1ης γραμμής του προχωρημένου ΛΗ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III με επαρκή αριθμό ασθενών. Με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα συναφών μελετών στην Ευρώπη (UK RATHL, GHSG HD18 trial) και στην Αμερική (US Intergroup trial: S0816), οι οποίες ολοκληρώθηκαν πρόσφατα.

Ο IPS συνιστά το πλέον αποδεκτό προγνωστικό σύστημα για τα προχωρημένα στάδια της νόσου. Βασιζόμενος σε πολυκεντρική ανάλυση 5.023 ασθενών ηλικίας 15–65 ετών, 75% των οποίων έλαβαν χημειοθεραπεία περιέχουσα ανθρακυκλίνη πριν από το 1992, αξιολογεί 7 παραμέτρους ως ακολούθως: Άρρεν φύλο, ηλικία ≥ 45 έτη, στάδιο IV, αιμοσφαιρίνη $< 10,5$ g/dL, WBC $\geq 15 \times 10^9$ /L, λεμφοκύτταρα $< 0,6 \times 10^9$ /L ή $< 8\%$ και λευκωματίνη < 4 g/dL.⁴⁵ Σε νεότερες μελέτες, ο IPS παραμένει προβλεπτικός της έκβασης των ασθενών υπό ΧΜΘ περιέχουσα ανθρακυκλίνη.^{46–48} Ωστόσο, η διακριτική του ικανότητα είναι υποδεέστερη απ' ό,τι είχε περιγραφεί αρχικά.^{46–48} Μολονότι οι ασθενείς IPS ≥ 3 είχαν καλύτερη έκβαση με ABVD έναντι του Stanford V,^{38,39} οι συγκριτικές μελέτες του ABVD με το escB απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επαλήθευση της αξίας του ομαδοποιημένου IPS.^{22,23,33} Έτσι, όπως υπαινίσσεται

και η μελέτη 2012 της EORTC,²⁵ ο IPS έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών με προχωρημένο ΛΗ.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, το ABVD παραμένει η θεραπεία εκλογής για το ΛΗ προχωρημένων σταδίων σε πολλά κέντρα στην Ευρώπη και στη Β. Αμερική. Η αποτελεσματική διάσωση πολλών ασθενών που υποτροπιάζουν με μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση επιβάλλει το σχεδιασμό μακροχρόνιων κλινικών μελετών με κύριο καταληκτικό σημείο τη ΣΕ. Επίσης, πολλά υποσχόμενες είναι οι στοχευμένες θεραπείες (brentuximab vedotin, ranobinostat), με αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στο υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΛΗ.^{49–51}

Επιδημιολογικά στοιχεία από την αμερικανική βάση δεδομένων SEER δείχνουν ότι η επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο ΛΗ βαίνει βελτιούμενη από το 1980⁵² λόγω της καλύτερης διαγνωστικής προσπέλασης της νόσου και της μεγάλης βελτίωσης της υποστηρικτικής αγωγής. Ακολούθως, οι ιαθέντες από ΛΗ υπερτερούν αυτών με ενεργό νόσο, καθιστώντας εκ των ων ουκ άνευ την παρακολούθηση των ασθενών για απώτερες επιπλοκές από τη θεραπεία, όπως οι δευτεροπαθείς κακοήθειες, η καρδιαγγειακή νόσος, ο υποθυρεοειδισμός και η μείωση της γονιμότητας.⁵³ Αν και οι επιπλοκές αυτές ήταν πολύ συχνότερες στην εποχή των εκτεταμένων πεδίων ακτινοβολήσης, η χημειοθεραπεία μόνη της δημιουργεί σημαντική αύξηση του κινδύνου για λευχαιμία, μη Hodgkin λεμφώματα και καρκίνο του πνεύμονα, ενώ η καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών³¹ και η πνευμονική τοξικότητα της μπλεομυκίνης³⁰ μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης στους ιαθέντες από ΛΗ. Ως εκ τούτου, η αντιμετώπιση του προχωρημένου ΛΗ πρέπει να εφαρμόζεται στη βάση του συγκερασμού της αποτελεσματικότητας με την πρώιμη και απώτερη τοξικότητα της θεραπείας.

ABSTRACT

The development of chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma

A. KANELLOPOULOS, T.P. VASSILAKOPOULOS, J. MELETIS

Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Laikon" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(6):647–658

During the past 50 years the treatment of Hodgkin lymphoma (HL) has pioneered the field of chemotherapy in oncology. Today more than 90% of patients with early stage HL and 80–85% of those with advanced disease can be ultimately cured with either first-line or salvage therapy. In 1964 de Vita and colleagues introduced the MOPP regimen that resulted in a long-term overall survival rate of 50%. In 1975 Bonadonna and colleagues established the ABVD

regimen, which is considered nowadays to be the standard of care with which other regimes should be compared. ABVD, alternating MOPP/ABVD, and MOPP/ABV hybrid were shown to be associated with a long-term survival rate of 70%, with a significant proportion of patients experiencing primary refractory or relapsing disease. In the 1990s, the German Hodgkin Study Group (GHSg) developed the BEACOPP-escalated regimen, which proved to be superior to COPP/ABVD in terms of freedom from treatment failure and overall survival in the HD9 trial. This outcome, however, was accomplished at the expense of significant hematological toxicity, toxic deaths and secondary neoplasms. The subsequent studies conducted by GHSg, HD12 and HD15 have established BEACOPP-escalated as a highly effective therapeutic option for patients aged up to 60 years, showing that 6 cycles were adequately therapeutic and less toxic than the originally administered 8 cycles. Two recently published Italian studies and the #20012 EORTC trial suggest, however, that BEACOPP-escalated may be no superior to ABVD in terms of overall survival. In conclusion, intensification of chemotherapy does not appear to be a panacea in the treatment of advanced HL; recognition of the subset of patients that would benefit from such an approach remains crucial to effective treatment.

Key words: ABVD, Advanced stages, Escalated BEACOPP, Hodgkin lymphoma, Stanford V

Βιβλιογραφία

- JOSTING A, RUEFFER U, FRANKLIN J, SIEBER M, DIEHL V, ENGERT A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000, 96:1280–1286
- JOSTING A, FRANKLIN J, MAY M, KOCH P, BEYKIRCH MK, HEINZ J ET AL. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002, 20:221–230
- VASSILAKOPOULOS TP, ANGELOPOULOU MK, SIAKANTARIS MP, KONTOPIDOU FN, DIMOPOULOU MN, BOUTSIS DE ET AL. Hodgkin's lymphoma in first relapse following chemotherapy or combined modality therapy: Analysis of outcome and prognostic factors after conventional salvage therapy. *Eur J Haematol* 2002, 68:289–298
- BONFANTE V, SANTORO A, VIVIANI S, DEVIZZI L, BALZAROTTI M, SONCINI F ET AL. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997, 15:528–534
- FERMÉ C, SEBBAN C, HENNEQUIN C, DIVINÉ M, LEDERLIN P, GABARRE J ET AL. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: Results of the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *Blood* 2000, 95:2246–2252
- CANELLOS GP, ANDERSON JR, PROPERT KJ, NISSEN N, COOPER MR, HENDERSON ES ET AL. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992, 327:1478–1484
- DUGGAN DB, PETRONI GR, JOHNSON JL, GLICK JH, FISHER RI, CONNORS JM 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* 2003, 21:607–614
- ALEMAN BM, RAEMAEEKERS JM, TIRELLI U, BORTOLUS R, VAN'TVEER MB, LYBEERT ML ET AL. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003, 348:2396–2406
- DIEHL V, FRANKLIN J, PFREUNDSCHUH M, LATHAN B, PAULUS U, HASENCLEVER D ET AL. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:2386–2395
- AMINI RM, ENBLAD G, GUSTAVSSON A, EKMAN T, ERLANSON M, HAAPANIEMI E ET AL. Treatment outcome in patients younger than 60 years with advanced stages (IIB–IV) of Hodgkin's disease: The Swedish National Health Care Programme experience. *Eur J Haematol* 2000, 65:379–389
- GOBBI PG, LEVIS A, CHISESI T, BROGLIA C, VITOLO U, STELITANO C ET AL. 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, 23:9198–9207
- VASSILAKOPOULOS TP, ANGELOPOULOU MK, SIAKANTARIS MP, KONTOPIDOU FN, DIMOPOULOU MN, BARBOUNIS A ET AL. Prognostic factors in advanced stage Hodgkin's lymphoma: The significance of the number of involved anatomic sites. *Eur J Haematol* 2001, 67:279–288
- VIVIANI S, BONADONNA G, SANTORO A, BONFANTE V, ZANINI M, DEVIZZI L ET AL. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: Ten-year results. *J Clin Oncol* 1996, 14:1421–1430
- JOHNSON PW, RADFORD JA, CULLEN MH, SYDES MR, WALEWSKI J, JACK AS ET AL. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005, 23:9208–9218
- VASSILAKOPOULOS TP, ANGELOPOULOU MK. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: What has been achieved during the last 50 years. *Semin Hematol* 2013, 50:4–14
- CANELLOS GP, NIEDZWIECKI D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002, 346:1417–1418
- BAKEMEIER RF, ANDERSON JR, COSTELLO W, ROSNER G, HORTON J, GLICK JH ET AL. BCVPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: Evidence for greater duration of complete remission, greater survival, and less toxicity than with a MOPP regimen. Results of the Eastern Cooperative Oncology Group study.

- Ann Intern Med* 1984, 101:447–456
18. HOSKIN PJ, LOWRY L, HOWRICH A, JACK A, MEAD B, HANCOCK BW ET AL. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009, 27:5390–5396
 19. CONNORS JM, KLIMO P, ADAMS G, BURNS BF, COOPER I, MEYER RM 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 from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1997, 15:1638–1645
 20. SIEBER M, TESCH H, PFISTNER B, RUEFFER U, PAULUS U, MUNKER R ET AL. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial. *Ann Oncol* 2004, 15:276–282
 21. EVENS AM, CILLEY J, ORTIZ T, GOUNDER M, HOU N, RADEMAKER A ET AL. G-CSF is not necessary to maintain 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: Low toxicity and excellent outcomes in 10-year analysis. *Br J Haematol* 2007, 137:545–552
 22. FEDERICO M, LUMINARI S, IANNITTO E, POLIMENO G, MARCHESELLI L, MONTANINI A ET AL. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009, 27:805–811
 23. VIVIANI S, ZINZANI PL, RAMBALDI A, BRUSAMOLINO A, LEVIS A, BONFANTE V ET AL. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011, 365:203–212
 24. BORCHMANN P, DIEHL V, ENGERT A. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2011, 365:1545–1546
 25. CARDE P, KARRASCH M, FORTPIED C, BRICE P, KHALED HM, CAILLOT D ET AL. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III–IV high-risk Hodgkin Lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2012, 30(Suppl) abstract 8002
 26. BRILLANT C, BAUER K, HERBST C, MONSEF I, SKOETZ N, ENGERT A. Escalated BEACOPP versus ABVD-like chemotherapy for Hodgkin lymphoma patients: A Cochrane review. *Blood* 2009, 114:3705
 27. GORDON LI, HONG F, FISHER RI, BARLETT NL, CONNORS JM, GASCOYNE RD ET AL. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013, 31:684–691
 28. SCHMIDT KT, ANDERSEN CY; ISFP PRACTICE COMMITTEE. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet* 2012, 29:473–477
 29. VAN DER KAAIJ MA, HEUTTE N, MEIJNDERS P, ABEILARD-LEMOISON E, SPINA M, MOSER EC ET AL. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012, 30:291–299
 30. MARTIN WG, RISTOW KM, HABERMANN TM, COLGAN JP, WITZIG TE, ANSELL SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:7614–7620
 31. MYREHAUG S, PINTILIE M, TSANG R, MACKENZIE R, CRUMP M, CHEN Z ET AL. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: Supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008, 49:1486–1493
 32. RUSSO F, CORAZZELLI G, LASTORIA S, MARCACCI G, FRIGERI F, CAPOBIANCO G ET AL. Dose-dense (dd) ABVD and dose-dense/dose-intense (dd-di) ABVD in newly diagnosed patients (pts), intermediate- and advanced-stage with classical Hodgkin's lymphoma (cHL): Final results. *Blood* 2009, 114:715
 33. ENGERT A, DIEHL V, FRANKLIN J, LOHRI A, DÖRKEN B, LUDWIG WD 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
 34. BORCHMANN P, HAVERKAMP H, DIEHL V, CERNY T, MARKOVA J, HO AD ET AL. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011, 29:4234–4242
 35. ENGERT A, HARVEKAMP H, KOBE C, MARKOVA J, RENNER C, HO A ET AL. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:1791–1799
 36. WONGSO D, FUCHS M, PLÜTSCHOW A, KLIMM B, SASSE S, HERTENSTEIN B ET AL. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: An analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2013, 31:2819–2824
 37. SKOETZ N, TRELLE S, RANCEA M, HARVEKAMP H, DIEHL V, ENGERT A 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
 38. HORNING SJ, HOPPE RT, BRESLIN S, BARTLETT NL, BROWN BW, ROSENBERG SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002, 20:630–637
 39. EDWARDS-BENNETT SM, JACKS LM, MOSKOWITZ CH, WU EJ, ZHANG Z, NOY A ET AL. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol* 2010, 21:574–581
 40. LAVOIE JC, CONNORS JM, PHILLIPS GL, REECE DE, BARNETT MJ, FORREST DL ET AL. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005, 106:1473–1478
 41. FEDERICO M, BELLEI M, BRICE P, BRUGIATELLI M, NAGLER A, GISSELBRECHT C ET AL. High-dose therapy and autologous stem-

- cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003, 21:2320–2325
42. ZINZANI P, BONFICHI M, ROSSI G, ZAJA F, VITOLO U, PAVONE V ET AL. Interim results of IIL-HD0801 study on early salvage with high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in advanced Hodgkin's lymphoma patients with positive positron emission tomography after two courses of chemotherapy. *Hematol Oncol* 2013, 31(Suppl 1):102
 43. GALLAMINI A, HUTCHINGS M, RIGACCI L, SPECHT L, MERLI F, HANSEN M 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
 44. GALLAMINI A, PATTI C, VIVIANI S, ROSSI A, FIORE F, DI RAIMONDO F ET AL. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol* 2011, 152:551–560
 45. 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, 339:1506–1514
 46. VASSILAKOPOULOS TP, ANGELOPOULOU MK, SIAKANTARIS MP, BARBOUNIS A, DIMOPOULOU MN, KONTOPIDOU FN ET AL. Validation of the International Prognostic Score in patients with advanced Hodgkin's lymphoma treated in a single hematology unit. *Haema* 2001, 4:230–235
 47. GUISADO-VASCO P, ARRANZ-SAEZ R, CANALES M, CÁNOVAS A, LARAÑA J, GARCÍA-SANZ R ET AL. Stage IV and age over 45 years are the only prognostic factors of the International Prognostic Score for the outcome of advanced Hodgkin lymphoma in the Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group series. *Leuk Lymphoma* 2012, 53:812–819
 48. MOCCIA AA, DONALDSON J, CHHANABHAI M, HOSKINS PJ, KLASA RJ, SAVAGE KJ ET AL. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012, 30:3383–3388
 49. YOUNES A, BARTLETT NL, LEONARD JP, KENNEDY DA, LYNCH CM, SIEVERS EL ET AL. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010, 363:1812–1821
 50. YOUNES A, GOPAL AK, SMITH SE, ANSELL SM, ROSENBLATT JD, SAVAGE KJ ET AL. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012, 30:2183–2189
 51. YOUNES A, SUREDA A, BEN-YEHUDA D, ZINZANI PL, ONG TC, PRINCE HM ET AL. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012, 30:2197–2203
 52. SHENOY P, MAGGIONCALDA A, MALIK N, FLOWERS CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011, 2011:725219
 53. HEWITT M, GREENFIELD S, STOVALL E. *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. The National Academies Press, Washington, DC, 2005

Corresponding author:

A. Kanellopoulos, Department of Hematology, National and Kapodistrian University of Athens, "Laikon" General Hospital, 17 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: akanell@hotmail.com