

Impact of bleomycine and vincristine dose reductions in patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: An analysis of the German Hodgkin study group HD 12 and HD 15 trials

Haverkamp H, Böll B, Eichenauer DA et al. Journal of Clinical Oncology 2015, No. 22, Vol. 33, 2430-2436.

Úvod:

Standardními chemoterapeutickými režimy u pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) jsou ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin) a BEACOPP (bleomycin, adriamycin, etoposid, vinkristin, cyklofosamid, prokarbazin a prednizon). Bohužel, vzhledem k nežádoucím účinkům vinkristinu a bleomycinu dochází během léčby velmi často k redukci dávek těchto látek. Vliv redukce dávek na efekt terapie zkoumala německá skupina zabývající se Hodgkinovým lymfomem.

Pacienti a metodika:

Celkem bylo do studie zařazeno 3309 pacientů s nově diagnostikovaným HL, kterým bylo indikováno podání chemoterapeutického režimu BEACOPP (nábor od ledna 1999 do dubna 2008). K předčasnému ukončení podávání bleomycinu či vinkristinu došlo u 11 % a 25,9 % pacientů, k dočasnému přerušení u 7,6 % a 8,3 % pacientů. Celkem se tedy jedná o 17,6 % a 32,6 % pacientů, kterým nebyla aplikována plná dávka bleomycinu či vinkristinu. Studie srovnávala přežití pacientů, kterým byly podány ≤ 4 cykly chemoterapie s bleomycinem (4,7 %) nebo ≤ 3 cykly chemoterapie s vinkristinem (6,6 %) s pacienty léčenými > 4 cykly s bleomycinem (95,3 %) nebo > 3 cykly s vinkristinem (93,4 %).

Nežádoucí účinky:

K nejčastějším nežádoucím účinkům stupně 3 či 4 patří hematologická toxicita, tedy leukopenie (86,8 % pacientů), anémie (56,9 %) nebo trombocytopenie (50 %), dále ztráta vlasů (61 %), infekce (23,1 %), nauzea či zvracení (14,0 %), bolest (10,7 %), mukozitída (9,9 %) a neurotoxicita (8,9 %).

U pacientů, kterým byly podány ≤ 4 cykly bleomycinu, došlo mnohem častěji k poškození respiračního traktu (neinfekční pneumonitída či intersticiální plicní fibróza, u 24,8 % pacientů) než u pacientů absolvujících > 4 cykly s bleomycinem (4,7 %). Také se častěji vyskytla neurotoxicita (19,1 % versus 8,4 % pacientů) a bolest (17,2 % versus 10,4 %), obé stupně 3 nebo 4. Naopak anémie byla frekventnější ve skupině pacientů, kterým byly podány > 4 cykly bleomycinu (57,4 % versus 46,5 %).

Ve skupině pacientů, kterým byly aplikovány ≤ 3 cykly vinkristinu, se častěji vyskytla neurotoxicita, mukozitída a gastrointestinální toxicita (vše stupně 3 až 4) ve srovnání se skupinou, kde pacienti dostali > 3 cykly (neurotoxicita, 24,9 % versus 7,8 % pacientů, mukozitída 15,7 % versus 9,5 %, GI toxicita 10,6 % versus 5,9 %).

Výsledky:

Po mediánu sledování 59 a 67 měsíců pro přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi pacienty, kterým byly aplikovány \leq nebo > 4 cykly bleomycinu (rozdíl v 5letém PFS 1,7 %, rozdíl v 5letém OS 1,5 %) ani mezi pacienty léčenými \leq nebo > 3 cykly chemoterapie s vinkristinem (rozdíl v 5letém PFS -1,3 %, rozdíl v 5letém OS -0,1 %). Vzhledem k tomu, že standardním chemoterapeutickým režimem pro terapii pokročilého HL je eskalovaný BEACOPP, byla provedena analýza i pro tuto podskupinu pacientů. Zde jsou výsledky obdobné, signifikantní rozdíl v PFS i OS nebyl prokázán ani mezi skupinami pacientů, kterým byly podány \leq nebo > 4 cykly bleomycinu

(rozdíl v 5letém PFS -0,2 %, rozdíl v 5letém OS 2,3 %), ani mezi skupinami s \leq nebo > 3 cykly vinkristinu (rozdíl v 5letém PFS -1,1 %, rozdíl v 5letém OS -1,0 %).

Závěr:

Závěrem lze říci, že přerušení podávání bleomycinu a vinkristinu je u pacientů s Hodgkinovým lymfomem časté, a to v případě bleomycinu u 17,6 % pacientů, v případě vinkristinu u 32,6 % pacientů. Naštěstí toto přerušení nemá negativní vliv na PFS i OS. Příčiny jsou nejasné. Jednou z možných příčin může být pomalejší metabolismus cytotoxické látky, který vyústí ve vyšší toxicitu, ale také ve vyšší účinnost. Dále se spekuluje, že bleomycin a vinkristin hrají v případě režimu BEACOPP jen malou roli, proto redukce jejich dávek má jen nepatrný vliv na celkovou účinnost podávané chemoterapie.

Zpracovala: MUDr. Eva Mičulková, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno