

# Liječenje bolesnika s uznapredovanim stadijem Hodgkinova limfoma eskaliranim BEACOPP-om

## Treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma with escalated BEACOPP

Sandra Bašić-Kinda\*, Dino Dujmović, Ivo Radman, Ranka Serventi-Seiwerth, Igor Aurer

Zavod za hematologiju,  
Klinika za unutarnje bolesti,  
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 15. 9. 2011.  
Prihvaćeno: 18. 11. 2011.

Adresa za dopisivanje:  
\*Sandra Bašić-Kinda, dr. med.  
Zavod za hematologiju,  
Klinika za unutarnje bolesti,  
KBC Zagreb  
Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: sandra.kind@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak. Cilj:** Svrha rada je pokazati rezultate, kao i nuspojave, u bolesnika s Hodgkinovim limfomom stadija III ili IV, koji su liječeni s 4 ciklusa eBEACOPP-a i 4 ciklusa sBEACOPP-a. **Metode:** U razdoblju od listopada 2003. do ožujka 2011. godine liječeno je 15 bolesnika. Medijan dobi bio je 28 godina (19 – 47), s medijanom praćenja od 14 mjeseci (1 – 90). Svi su bolesnici liječeni s 4 ciklusa eBEACOPP-a, 11 bolesnika liječenje je nastavilo s 4 ciklusa sBEACOPP-a, kod 3 bolesnika, zbog značajnih nuspojava, primijenjen je program ABVD, dok je jedan bolesnik (plućna toksičnost) liječen programom COPP. **Rezultati:** U 10 bolesnika liječenjem je postignuta kompletna remisija bolesti, a u 5 bolesnika parcijalna remisija bolesti; ukupan odgovor na terapiju bio je 100 %. U 5 bolesnika koji su postigli parcijalnu remisiju bolesti provedena je radioterapija. Nakon praćenja od 14 mjeseci, preživljenje bez znakova bolesti, kao i ukupno preživljenje, iznosi 100 %. Kod većine bolesnika primijećena je ozbiljna hematotoksičnost, a 5 bolesnika (33 %) je zbog febrilne neutropenije liječeno bolnički. **Rasprava i zaključak:** Ova preliminarna studija potvrđuje da je program liječenja eBEACOPP-om izrazito učinkovit, a rezultati su u skladu s rezultatima dosad provedenih studija. Radi se o malom uzorku bolesnika s kratkim razdobljem praćenja. Treba naglasiti da za sada nisu zamijećeni rani relapsi bolesti. Toksičnost je značajna, naročito hematotoksičnost uz neutropenijske vrućice.

**Cljučne riječi:** eBEACOPP, Hodgkinov limfom

**Abstract. Aim:** We present the outcome and toxicity of intensive chemotherapy protocol escalated BEACOPP (eBEACOPP 4 cycles) followed by standard BEACOPP (sBEACOPP 4 cycles). **Methods:** From October 2003 until March 2011, 15 patients were treated with eBEACOPP. The median age was 28 years with a range of 19 to 47 years; median follow-up was 14 months (range 1 to 90 months). All patients received 4 cycles of eBEACOPP; 11 patients continued their therapy with 4 cycles of sBEACOPP; in 3 patients ABVD was given because of severe toxicity, while in one patient with lung toxicity COPP was the therapy of choice after eBEACOPP. **Results:** Complete remission and partial remission has been achieved in 10 and 5 patients, respectively. The response to treatment was 100 %. In 5 patients with PR, radiotherapy was given after chemotherapy. After the median of 14 months follow-up the probability of progression-free survival and overall survival is 100 %. The majority of patients experienced serious hematological toxicity and 5 patients (33 %) had to be admitted to hospital because of febrile neutropenia. **Discussion and conclusion:** This study confirms the efficacy of eBEACOPP protocol, and the results are similar with the reported data. However, the number of patients and relatively short follow-up is the weakness of this study. It has to be stressed out that relapse of Hodgkin lymphoma was not reported. Toxicity is a serious problem, especially hematological toxicity with febrile neutropenia.

**Key words:** eBEACOPP, Hodgkin's lymphoma

## UVOD

Do 70-ih godina prošlog stoljeća prognoza bolesnika s uznapredovanim stadijem Hodgkinova limfoma (HL) bila je iznimno loša, s preživljenjem od 5 %<sup>1</sup>. Primjenom programa liječenja polikemoterapijom 5-godišnje preživljenje bez znakova bolesti značajno je poboljšano i kreće se od 61 do 66 %, s ukupnim 5-godišnjim preživljenjem od 73 do 83 %<sup>2,3</sup>. No, u 35 do 40 % bolesnika unutar 5 godina javlja se relaps HL-a. U namjeri da poboljša dosadašnje rezultate, Njemačka studijska skupina za Hodgkinov limfom (GHSG) razvila je novi program liječenja uznapredovanog stadija HL-a. Program je nazvan BEACOPP, prema citotoksičnim lijekovima koji se primjenjuju (bleomycin, etopozid, adriamicin, ciklofosfamid, onkovin, prokarbazin i prednison). Pretpostavka studijske skupine jest da će se uz prihvatljivu toksičnost moći primijeniti veći broj lijekova. Usto, pilot studije su pokazale da se doze ciklofosfamida, etopozida i doksorubicina mogu povećati do 1,5 do 2 puta<sup>4,5</sup>. Varijanta s eskaliranim dozama (eBEACOPP) uspoređena je u randomiziranoj studiji sa standardnim dozama BEACOPP-a (sBEACOPP) i standardnim liječenjem za uznapredovani stadij HL-a, COPP/ABVD, u GHSG HD9 studiji<sup>6</sup>. Rezultati te studije nakon desetgodišnjeg praćenja pokazuju

statistički značajno duže vrijeme do progresije bolesti (PFS), kao i ukupno preživljenje bolesnika (OS) liječenih eBEACOPP-om u odnosu na bolesnike liječene sBEACOPP-om i COPP/ABVD-om (PFS 82 % u odnosu na 70 % i 64 %, te OS 86 % u odnosu na 80 % i 75 %)<sup>7</sup>. Program liječenja s eskaliranim dozama pokazao je znatno veću ranu hematološku i nehematološku toksičnost, a opisani su i sekundarni zloćudni tumori. No, unatoč

Intenzivni program liječenja, eskalirani BEACOPP, vrlo je djelotvoran terapijski program u kontroli uznapredovane faze Hodgkinova limfoma. U usporedbi sa standardnim liječenjem, u značajno većeg broja bolesnika postiže dobru kontrolu bolesti.

toksičnosti, postignuti dobri rezultati nametnuli su pitanje promjene standardne terapije u bolesnika s uznapredovanim stadijem bolesti.

U KBC-u Zagreb bolesnici s uznapredovanim HL-om liječeni su eBEACOPP-om sporadično od 2003. godine.

U radu su prikazani rezultati liječenja toksičnosti, praćenje bolesnika te provedivost primjene eBEACOPP-a.

## BOLESNICI I METODE

### Bolesnici

U razdoblju od listopada 2003. do ožujka 2011. godine eBEACOPP-om liječeno je 15 bolesnika, 8 muškaraca i 7 žena. Medijan dobi bio je 28 godina (raspon od 19 – 47), a medijan praćenja 14 mjeseci (raspon od 1 – 90). Značajke bolesnika prikazuje tablica 1.

### Metode

*Dijagnoza i kriteriji rizika i uznapredovanosti Hodgkinova limfoma*

U svih bolesnika dijagnoza HL-a postavljena je na temelju podjele SZO-a<sup>8</sup>. Stadij proširenosti procijenjen je prema klasifikaciji Ann Arbor<sup>9</sup>, a kriteriji rizika određeni su Hasencleverovim indeksom (tablica 2)<sup>10</sup>.

### Plan liječenja

Slika 1 prikazuje plan liječenja eBEACOPP-om. U bolesnika s uznapredovanim HL-om planira se pri-

**Tablica 1.** Značajke bolesnika s HL-om koji su liječeni eBEACOPP-om

**Tablica 1.** *Patients characteristics*

<b>Bolesnici (No)</b>	15
<b>Dob (godine)</b>	
<b>Medijan (raspon)</b>	28 (19-47)
<b>Spol (No) M/Ž</b>	8/7
<b>Praćenje liječenja (mjeseci)</b>	
<b>Medijan (raspon)</b>	14 (1-90)
<b>Stadij bolesti</b>	
0 – II	0
III	1
IV	14
<b>IPI*</b>	
0 – 1	1
2	1
3	11
4	2

\*IPI – Međunarodni prognostički indeks (engl. *International prognostic index*)

**Tablica 2.** Kriteriji rizika HL-a na temelju Hasencleverovog indeksa<sup>10</sup>**Table 2.** Risk criteria of HL based on Hasenclever index<sup>10</sup>

Godine > 45
Spol muški
Stadij IV
Leukociti $\geq 15 \times 10^9/l$
Limfociti < $6 \times 10^9/l$ ili < 8 % L
Albumini < 4 g/dl
Hemoglobin < 10,5 g/dl

mijeniti 4 ciklusa eBEACOPP-a. Ako se reevaluacijom nakon 4 ciklusa liječenja utvrdi dobar terapijski odgovor (kompletna ili parcijalna remisija HL-a), nastavlja se liječenje s 4 ciklusa sBEACOPP-a ili 4 ciklusa ABVD-a. U bolesnika s parcijalnom remisijom i velikom ostatnom limfomskom masom, planira se provesti ozračenje zahvaćanog polja.

#### Program liječenja BEACOPP-om

Standardni i eskalirani BEACOPP-i primjenjuju se svakih 21 dana. Tablica 3 i slika 2 prikazuju način doziranja i vremenski slijed primjene lijekova.

#### Procjena terapijskog odgovora

Za procjenu terapijskog odgovora bili su važni kriteriji postizanja kompletne ili parcijalne remisije. Kompletna remisija je određena. Parcijalna remisija je određena.

#### Potporne mjere

Svi su bolesnici tijekom terapije, bilo eskaliranim ili standardnim BEACOPP-om, od 9 dana terapije

svakodnevno primali faktor rasta granulocita do oporavka granulocita, uz kontrolu krvne slike dva puta tjedno. Bolesnici s hemoglobinom nižim od 70 g/L primali su transfuzije koncentrata E.

#### Statistika

U statističkoj obradi korišten je program SPSS15 (SPSS Inc., USA), a u univariatnoj analizi preživljenja Kaplan-Meierove krivulje i *log-rank* test.

## REZULTATI

#### Primjena terapije

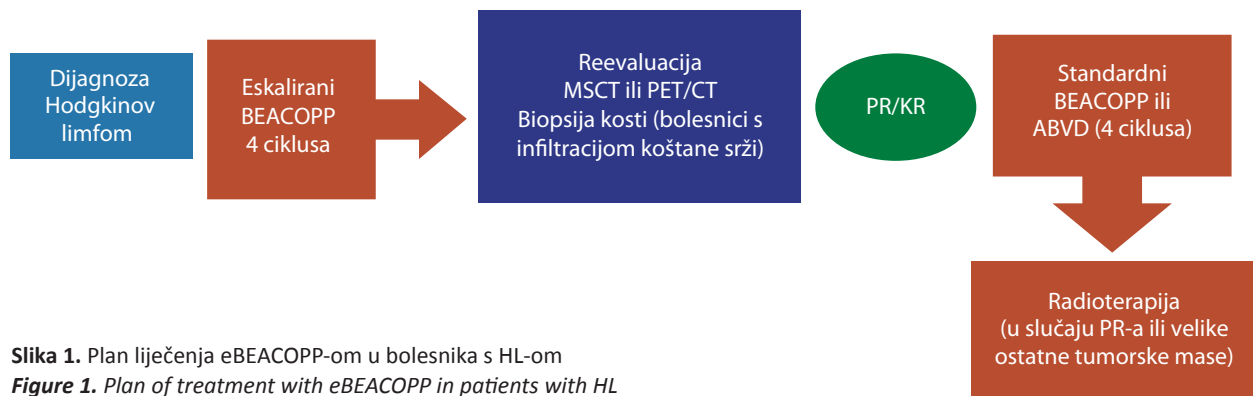
Svih 15 bolesnika temeljem plana liječenja primilo je 4 ciklusa eBEACOPP-a. U 11 bolesnika nakon reevaluacije, terapija je nastavljena po programu s 4 ciklusa sBEACOPP-a, dok je ostalih 4 bolesnika primilo: 4 ciklusa ABVD-a (2 bolesnika), 2 ciklusa eBEACOPP-a i 2 ciklusa ABVD-a (1 bolesnik) i 1 ciklus BEACOPP-a i 3 ciklusa COPP-a (1 bolesnik). Nakon provedenog liječenja s osam ciklusa kemoterapije u pet bolesnika provedeno je dodatno liječenje ozračenjem.

#### Terapijski odgovor

Od 15 bolesnika liječenih u našoj ustanovi nakon 8 ciklusa kemoterapije, 10 bolesnika postiglo je kompletnu remisiju bolesti, a 5 bolesnika liječenjem je postiglo parcijalnu remisiju bolesti<sup>13</sup>. U bolesnika s parcijalnom remisijom provedeno je zračenje. Nakon završenog liječenja (kemoterapija + zračenje), svi su bolesnici postigli kompletnu remisiju bolesti. Svi su bolesnici i dalje u kompletnoj remisiji bez znakova progresije bolesti (medijan 14 mjeseci, raspon 1 – 90 mj.) (slika 2).

**Tablica 3.** Program liječenja eskaliranim i standardnim BEACOPP-om**Table 3.** Plan of treatment with escalate and standard BEACOPP

Lijek	Standardni BEACOPP	Eskalirani BEACOPP
Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup> 8. dan	10 mg/m <sup>2</sup> 8. dan
Etopozid	100 mg/m <sup>2</sup> 1. – 3. dan	200 mg/m <sup>2</sup> 1. – 3. dan
Doksorubicin	25 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	35 mg/m <sup>2</sup> 1. dan
Ciklofosamid	650 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	1200 mg/m <sup>2</sup> 1. dan
Vinkristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> 8. dan	1,4 mg/m <sup>2</sup> 8. dan
Prokarbazin	100 mg/m <sup>2</sup> 1. – 7. dan	100 mg/m <sup>2</sup> 1. – 7. dan
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup> 1. – 14. dan	40 mg/m <sup>2</sup> 1. – 14. dan

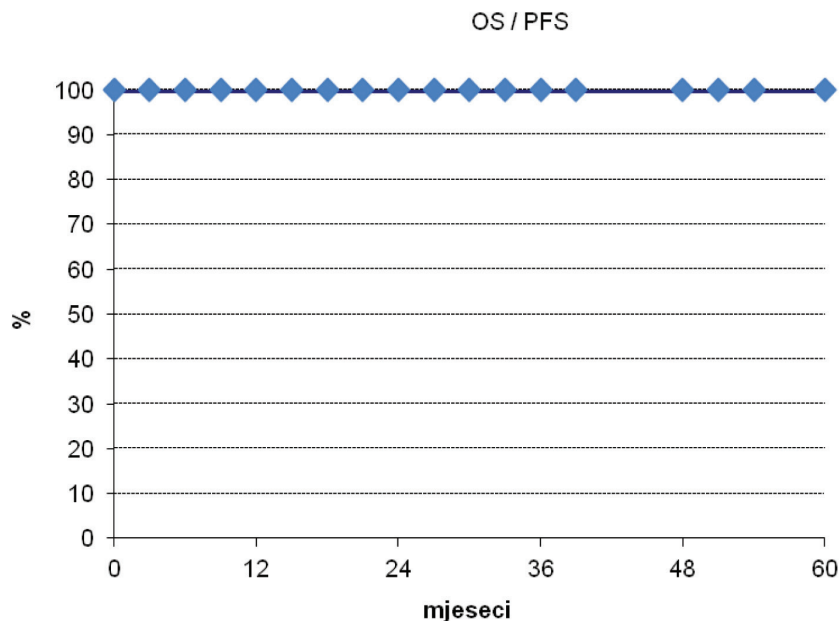


### Toksičnost terapije

Akutna hematološka toksičnost gr. III/IV zabilježena je u svih bolesnika. To se ponajprije odnosi na granulocitopeniju gr III/IV (100 %), dok je trombocitopenija gr III/IV dokazana u 7 bolesnika (46 %), a anemija gr III/IV u 4 bolesnika (27 %). Dvoje bolesnika zahtijevalo je primjenu transfuzije koncentrata eritrocita. Pet bolesnika bilo je hospitalizirano zbog febrilne neutropenije (33 %). Od drugih nuspojava tijekom liječenja opisana je tromboembolijska komplikacija (3 bolesnika, dvoje bolesnika s plućnom embolijom i jedan bolesnik s dubokom venskom trombozom potkoljeni-

Eskalirani BEACOPP praćen je ozbiljnim toksičnim komplikacijama, ponajprije akutnom toksičnošću krvotvornog sustava stupnja 3 – 4. Toksičnost je zabilježena u svih bolesnika, no suportivnim mjerama postiže se brz oporavak funkcije krvotvornog sustava. U 1/3 bolesnika potrebna je hospitalizacija zbog febrilne neutropenije.

ce), plućna toksičnost (4 bolesnika). Zbog hematološke toksičnosti u troje bolesnika morali smo reducirati dozu lijekova. U troje bolesnika zbog plućne toksičnosti prekinuto je daljnje liječenje bleomicinom, a u jedne bolesnice plućna



**Slika 2.** Ukupno preživljenje bolesnika i preživljenje bez znakova bolesti  
**Figure 2.** Total patient survival and survival without disease symptoms

toksičnost utvrđena je po završetku kemoterapije. U jednog bolesnika tijekom primjene eBEACOPP-a razvio se psihički poremećaj, a kod istog je bolesnika 10 mjeseci nakon završenog liječenja utvrđena aseptična nekroza kuka. U dvije od sedam žena nakon završene kemoterapije nastupila je menopauza.

#### RASPRAVA

Liječenjem uznapredovanog stadija Hodgkinova limfoma uobičajenom standardnom terapijom ne postiže se dobra kontrola bolesti. Velik broj bolesnika ulazi u relaps bolesti, a rezultati liječenja drugom linijom također nisu zadovoljavajući. Zbog toga postoji potreba za učinkovitijim programima liječenja. Randomizirana studija Njemačke studijske skupine – GHSG (HD9) pokazuje da je liječenje eBEACOPP-om učinkovitije od liječenja sBEACOPP-om i COPP/ABV-om<sup>6,7</sup>. Postoji statistički značajna razlika u vremenu bez znakova bolesti, kao i ukupnom preživljenju. Talijanska skupina za liječenja limfoma – GISL također je provela randomiziranu studiju (HD2000) u kojoj su uspoređivani ABVD s COPPEBVCAD-om, i eBEACOPP-om i preliminarni rezultati pokazali su značajnu razliku u preživljenju bez znakova bolesti, iako za sada nije bilo razlike u ukupnom preživljenju<sup>11</sup>.

Unatoč malom broju bolesnika u našoj studiji i kratkom vremenu praćenja, ova studija pokazuje da su rezultati liječenja znatno bolji od rezultata standardnim oblikom liječenja. Tijekom liječenja eBEACOPP-om razvija se izrazita toksičnost, ponajprije akutna hematološka toksičnost. Slična toksičnost opisana je i u drugim ispitivanjima<sup>6,7,11</sup>. Usto, nameće se i pitanje kasne toksičnosti, naročito sekundarnih zloćudnih tumora (sekundarnih mijelodisplazija i akutnih leukemija), koje se javljaju u većem postotku kod bolesnika liječenih eBEACOPP-om nakon 10-godišnjeg praćenja<sup>7</sup>. Nisu, međutim, opisane razlike u kumulativnoj incidenciji svih zloćudnih tumora u bolesnika liječenih u HD9 studiji, između tri ispitivana programa liječenja<sup>7</sup>. S obzirom na toksičnost protokola svakako je potrebno razmotriti koja grupa bolesnika će imati najveću korist od liječenja ovim protokolom. Imajući u vidu da je i ranije znatan dio bolesnika (60 – 70 %) bio izliječen, a da je ovaj proto-

kol toksičniji, postoji opasnost da jedan dio bolesnika izložimo nepotrebnoj toksičnosti. U studiji HD 2000<sup>11</sup> provedena je analiza rezultata ovisno o rizičnim faktorima. Bolji terapijski uspjeh ovim programom postiže se u bolesnika s 3 ili više rizičnih faktora (Hasencleverov indeks). Možda je to skupina bolesnika koju treba liječiti eBEACOPP-om. EORTC-ova studija koja je nedavno završena, a čiji rezultati još nisu objavljeni, postavila je to pitanje kao primarni cilj ispitivanja; tj. bolesnici sa stadijem III i IV HL-a sa 3 ili više rizičnih faktora randomizirani su na terapiju 8 ciklusa ABVD-a ili na 4 ciklusa eBEACOPP-a + 4 ciklusa sBEACOPP-a. Sve se više spominje i pitanje broja ciklusa eBEACOPP-a, kao i uloga radioterapije u liječenju HL-a velike lokalizirane, ostatne tumorske mase. Preliminarni rezultati Njemačkih studija HD 12<sup>12</sup> pokazuju da nema razlike između bolesnika liječenih s 8 ciklusa eBEACOPP-a i onih liječenih s 4 ciklusa eBEACOPP-a i 4 ciklusa sBEACOPP-a, a preliminarni rezultati HD15 studije ukazuju da je 6 ciklusa terapije eBEACOPP-om dovoljno. Smanjenje broja ciklusa uz istu ili čak veću djelotvornost možda će smanjiti i kasnu toksičnost terapije. Zračenje značajno pridonosi toksičnosti, ponajprije kardijalnoj i plućnoj toksičnosti, i utječe na razvoj sekundarnih zloćudnih tumora. Jedna od novijih dijagnostičkih metoda, PET (pozitronska emisijska tomografija), sve se češće koristi u procjeni odgovora na terapiju, kao i u donošenju odluke o nastavku terapije. Tako se razmatra i mogućnost da bolesnike s PET-negativnim rezidualnim lezijama ne treba zračiti.

Uvođenje eBEACOPP-a, kao standardnog oblika liječenja bolesnika s uznapredovanim HL-om (za sada izvan studija još uvijek samo u Njemačkoj), bio bi značajan pomak u liječenju ovih bolesnika. Rezultati retrospektivne studije provedene u KBC-u Zagreb, iako na relativno malom broju bolesnika, potvrđuje provedivost primjene eBEACOPP-a i u našim uvjetima.

#### ZAKLJUČAK

Liječenje bolesnika s uznapredovanim stadijem HL-a eBEACOPP-om nije standardna metoda liječenja. U našoj ustanovi liječeno je do sada 15 bolesnika. Rezultati su usporedivi s rezultatima do sad objavljenih studija. Liječenje eBEACOPP-om

moгуće je kvalitetno provoditi u Hrvatskoj u izvanbolničkim uvjetima, uz adekvatno praćenje bolesnika. Kasnu toksičnost zbog kratkog praćenja za sada nije moguće procijeniti. Rezultati značajnog broja studija pokazuju učinkovitost ovog programa, ali ne treba zanemariti toksičnost, te će eBEACOPP vjerojatno svoje mjesto naći ponajprije u bolesnika s uznapredovanim stadijem HL-a s više rizičnih faktora.

## LITERATURA

1. Canelos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES et al. Chemotherapy of advanced Hodgkins disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;21:1478-84.
2. Conors JM, Klimo P, Adams G, Burns BF, Cooper J, 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 NCI of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1997;15:1638-45.
3. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Zanini M, Devizzi L et al. Alternating versus hybrid and ABVD combinations in advanced Hodgkins disease: Ten-year results. *J Clin Oncol* 1996;14:1421-3.
4. Tesh H, Diehl V, Lathan B, Hasenclever D, Sieber M, Rüfer U et al. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin disease using bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone schema and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin Study Group. *Blood* 1998;92:4560-7.
5. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B et al. BEACOPP, a new dose-escalated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin Lymphoma: Interim report from trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3810-21.
6. 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;348:2386-95.
7. Engert A, Volker D, Franklin J, Dörken B, Ludwig WD, Koch P 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;27:4548-54.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2008.
9. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
10. 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* 1988;339:1506-14.
11. 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 patient with advanced Hodgkin lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfoni Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:805-11.
12. Engert A, Franklin J, Müller RP. HD12 randomized trial comparing 8 dose-escalated cycle of BEACOPP with 4 escalated and 4 baseline cycle in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma (HL): An analysis of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG), University of Cologne. *Blood* 2006;108:33a (abstr 99).
13. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Connors JM, Lister TA et al. Report of an international workshop to standardise response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *JCO* 1999;17:1244-53.