



Liečba pokročilého štádia Hodgkinovho lymfómu

V.Ballová
NOU, Bratislava



Pokročilé štádium HL

GHSB

IIB s bulky mediast., III,IV

EORTC

III, IV št

Severná Amerika

I-II bulky, III,IV

IPS

Vek \geq 45 r

Muž

št. IV

Hemoglobín $<$ 10,5g/dl

Albumín $<$ 40g/l

Leukocytóza \geq $15 \times 10^9/l$

Lymfopénia $<$ $0,6 \times 10^9/l$ alebo 0,6%



Bulky masa a reziduálna masa

Bulky masa

UKLG, EORCT/GELA, GHSG, NCCN, BCCA (Costwoldské kritériá)

- TU masa v mediastíne je $\geq 1/3$ maximálneho priemeru hrudníka
Akákoľvek masa $\geq 10\text{cm}$

Stanford

- Akákoľvek masa $\geq 5\text{cm}$

Reziduálna masa (GHSG)

- Zmenšenie max. priemeru masy/LU o $>50\%$ pôvodnej veľkosti a súčasne je max. priemer reziduálne masy/LU $>2,5\text{cm}$



ABVD – zlatý štandard

	Chemoterapia	5-roč FFS	5-roč OS
Canellos 1992	6-8xABVD 6x MOPP+ABVD	61% 65%	73% 75%
Duggan 2003	8-10xABVD 8-10xMOPP/ABV	63% 66%	82% 81%
GSHG HD9 2003	4xCOPP+ABVD 8xBEACOPPesc	68% 88%	83% 92%
Intergroup Italy 2005	6xABVD 12 týžd Stanford V 6xMEC hybrid	78% 67% 81%	90% 82% 89%
UKNCRI 2009	6-8xABVD 12 týžd Stanford V	76% 74%	90% 92%

→ Horšie výsledky ABVD v min. - bez RF, redukcie + odklady
Pri relapse ešte nebola ASCT

→ aj pacienti s IIB štádiom

→ aj pacienti s IIB štádiom



ABVD – zlatý štandard

ABVD vs COPP-ABVD, MOPP/ABV

- porovnateľné výsledky
- vyššia toxicita hybridných a sekvenčných režimov (hematologická, infekcie, sterilita, sMDS/AML)

ABVD vs 4-generačné režimy (Stanford V, MEC, ChIVPP/EVA)

- porovnateľné výsledky
- vyššia toxicita

Stanford V

- v muticentrických štúdiách sa nepotvrdili výsledky zo Stanfordu ,kde 91% pac. malo RT (kombinovaný režim, bulky > 5 cm)
- pacienti s IPS ≥ 3 - horšie výsledky
- nízka gonadálna toxicita

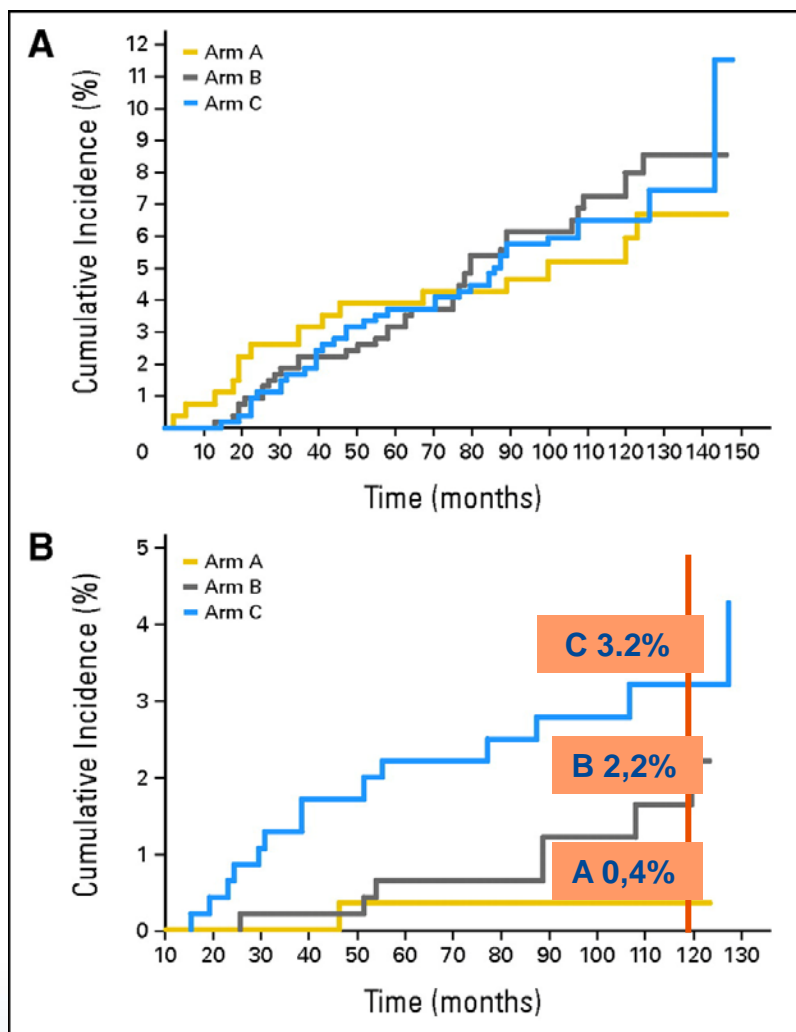
ABVD vs BEACOPP_{esc}

- zlepšenie FFTF a OS na BEACOPP_{esc}
- významná akútna a chronická toxicita BEACOPP_{esc}



A Kumulatívna incidencia sekundárnych malignít

B Kumulatívna incidencia sMDS/AML



- V HD9 **70%** pacientov dostalo RT na oblasť inic. bulky masy a rezid. masu, BEACOPP esc sMDS/AML **2%** po 5r.
- V HD12 **38%** pacientov dostalo RT (randomizácia RT vs bez RT) BEACOPP esc sMDS/AML **0,9%** po 4r.
- V HD15 **11%** pacientov dostalo RT (pacienti s rezid masou $\geq 2,5\text{cm}$ PET+)

Engert A et al. JCO 2009;27:4548-4554



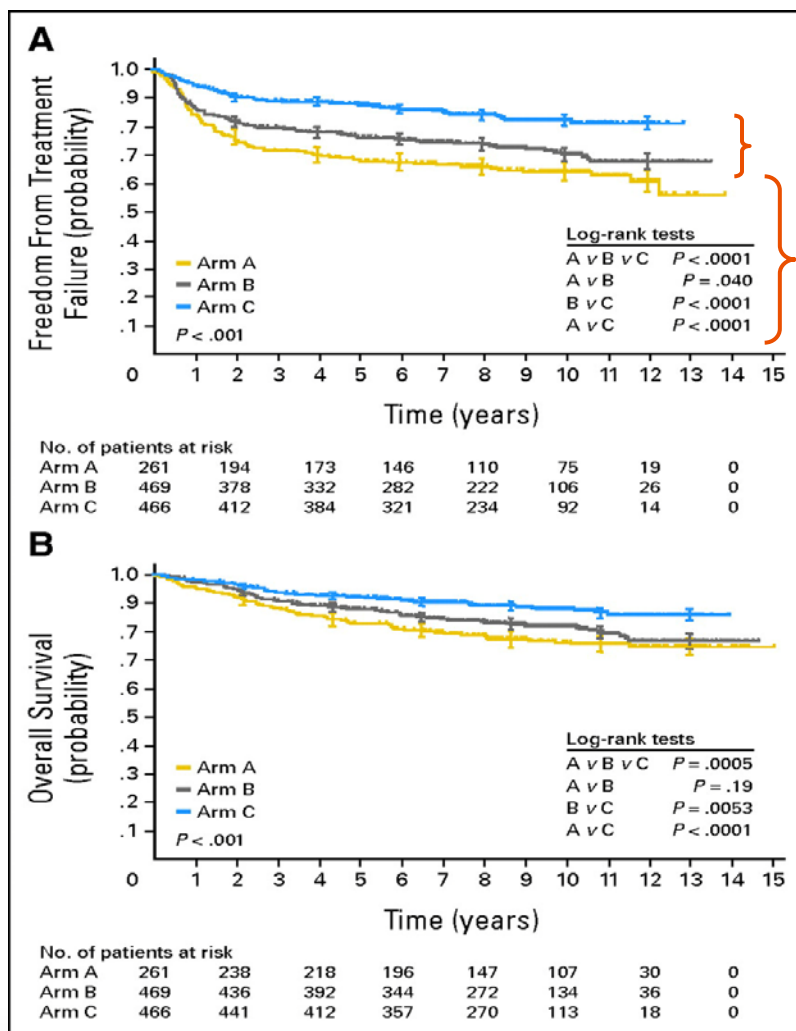
GHSG HD9 dlhodobé výsledky

	A	B	C
	COPP/ABVD	BEACOPP _{bas}	BEACOPP _{esc}
Počet pacientov	261	469	466
Kompletná remisia	85%	85%	96%
Včasná progresia	10%	8%	2%
FFTF			
5 rokov	68%	76%	88%
10 rokov	64%	70%	82%
OS			
5 rokov	83%	87%	92%
10 rokov	75%	80%	86%

Engert A et al. JCO 2009;27:4548-4554



Kaplan-Meier analýza pravdepodobnosti (A) FFTF a (B) OS



→ 18% pacientov, ktorí potrebujú BEACOPPesc. (FFTF 82%)

→ 64% pacientov sa vylieči po ABVD
36% sa nevylieči po ABVD

- 10-15% pacientov, ktorí zrelapsujú po ABVD sa zachráni po transplantácii (OS 75%)

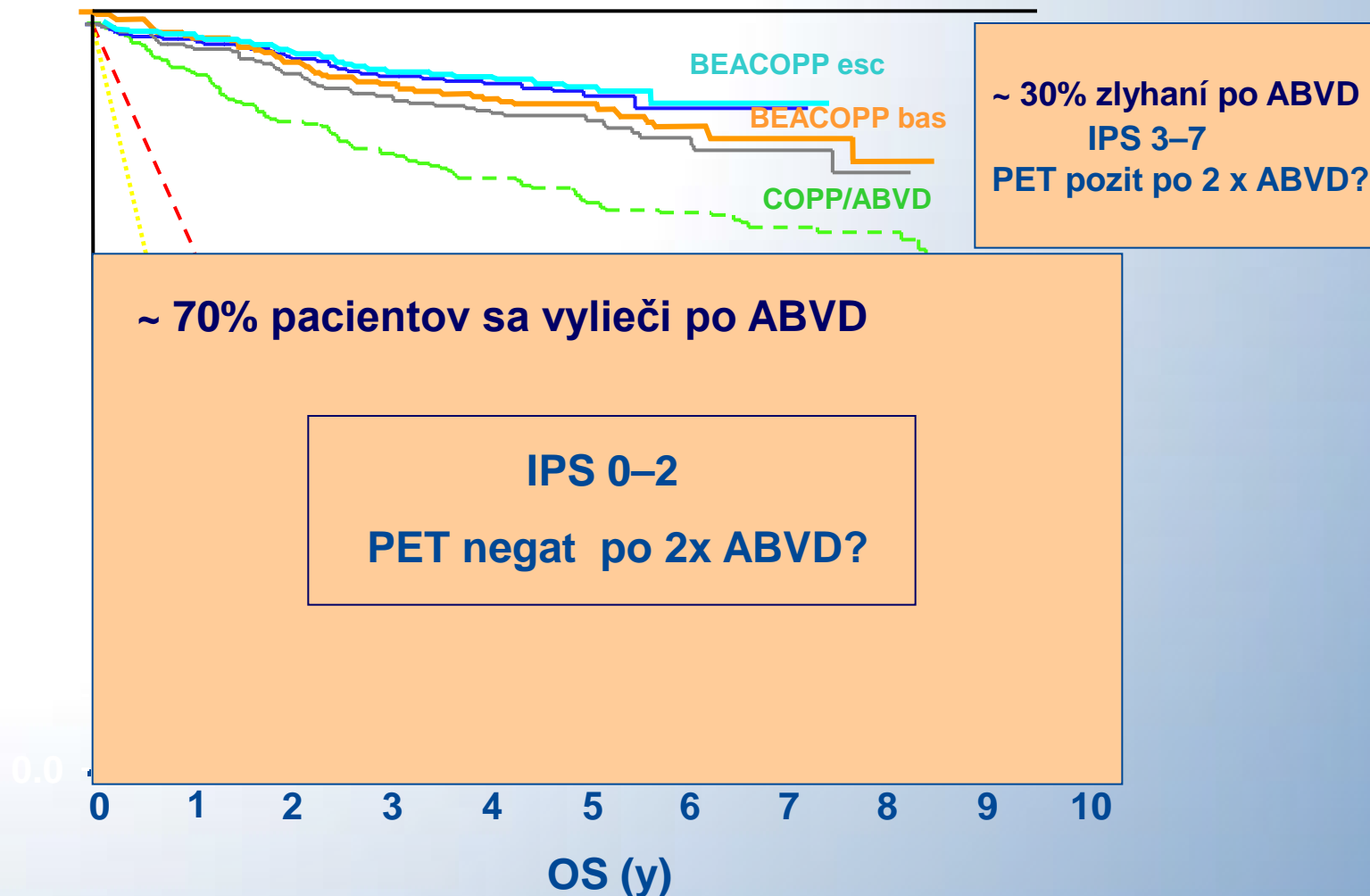
- 4-5% pacientov, ktorí zrelapsujú po BEACOPPesc sa zachráni po transplantácii (OS 86%)

- ~ 10-15% pacientov má veľmi nepriaznivú prognózu aj napriek BEACOPPesc a transplantácii

Engert A et al. JCO 2009;27:4548-4554



Ako identifikovať pacientov s nízkym vs vysokým rizikom?



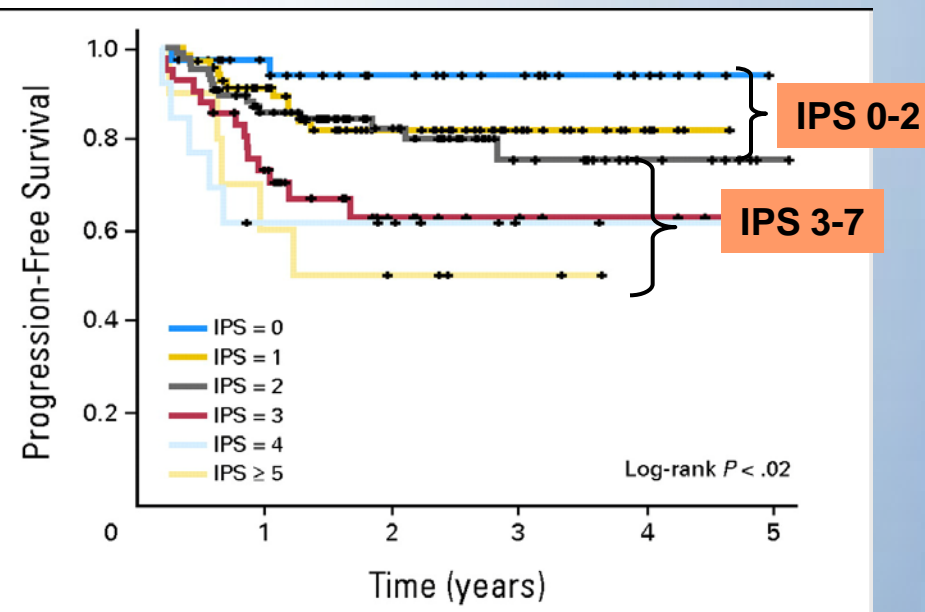
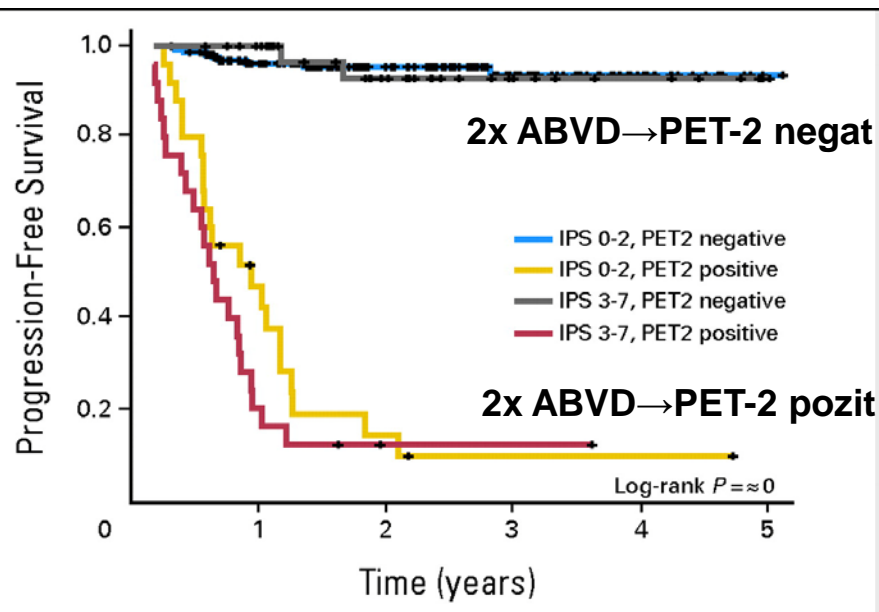


Najlepšia iniciálna liečba? ABVD alebo BEACOPP_{esc} ?

- FFTF a OS po 10 rokoch je pri BEACOPP_{esc} o 18% a 11% lepší ako pri ABVD (všetky prognostické skupiny)
- ABVD – ambulantný režim, so známou toxicitou, aj bez RF, málo leukemogénny, zachovaná fertilita, ale ~ 35% relaps/progresia po ABVD
- BEACOPP_{esc} – významná akútna aj neskorá toxicita (hematologická, infekcie, infertilita, sMDS/AML)
- Štúdie, ktoré nasledovali po ére HD9, po zavedení BEACOPP_{esc}:
 - deeskalácia BEACOPP a redukcia toxicity
 - PET- adaptovaná liečba (RT aj CHT)
- Hlavný cieľ pri liečbe HL je čo najviac pacientov vyliečených iniciálnou liečbou s čo najmenšou akútnou a neskorou toxicitou



PFS podľa IPS a podľa výsledku interim PET po 2xABVD bez modifikácie liečby



Gallamini A et al. JCO 2007;25:3746-3752



Individualizácia liečby

Použitie IPS a PET po 2 cykloch liečby

- **Individualizácia liečby podľa iniciálneho rizika IPS**
IPS 0-2: 2xABVD?
IPS 3-7: 2xBEACOPPesc? **Ešte nevieme!!!**
- **Modifikácia liečby podľa PET po 2xABVD / BEACOPPesc**
Aká? – 1. ak PET-2 je pozit – eskalácia liečby? **Ešte nevieme!!!**
2. ak PET-2 je negat – deeskalácia liečby?
- **PET pozitivita môže poukazovať na potrebu RT po ukončení CHT**
- **Je PET-2, t.j včasná odpoveď na liečbu silnejší prognostický faktor ako IPS?**



Liečba v blízkej budúcnosti?

IPS + PET- adaptovaná liečba (GHSG)

HL pokročilé štádium ochorenia

Nízke riziko (IPS 0-2): 2xABVD → PET- → 4-6xABVD +/- RT

→ PET+ → 4-6xBEA_{esc} + RT

Vysoké riziko (IPS >3): 2xBEA_{esc} → PET- → 2xBEA_{esc} +/- RT

→ PET+ → 6xBEA_{esc} +/- RT

Úloha nových liekov?

(SGN35 – Brentuximab Vendotin, Panobinostat



Súčasný koncept liečby testovaný v prebiehajúcich klinických štúdiách

Modifikácia liečby podľa včasnej odpovede – podľa PET-2

A. Deeskalácia BEACOPPesc

po 2xBEACOPPesc → ak PET negat → menej cyklov BEACOPPesc
→ zmena na ABVD

B. Eskalácia ABVD

po 2xABVD → ak PET pozit → BEACOPP esc
→ HDCT+ASCT

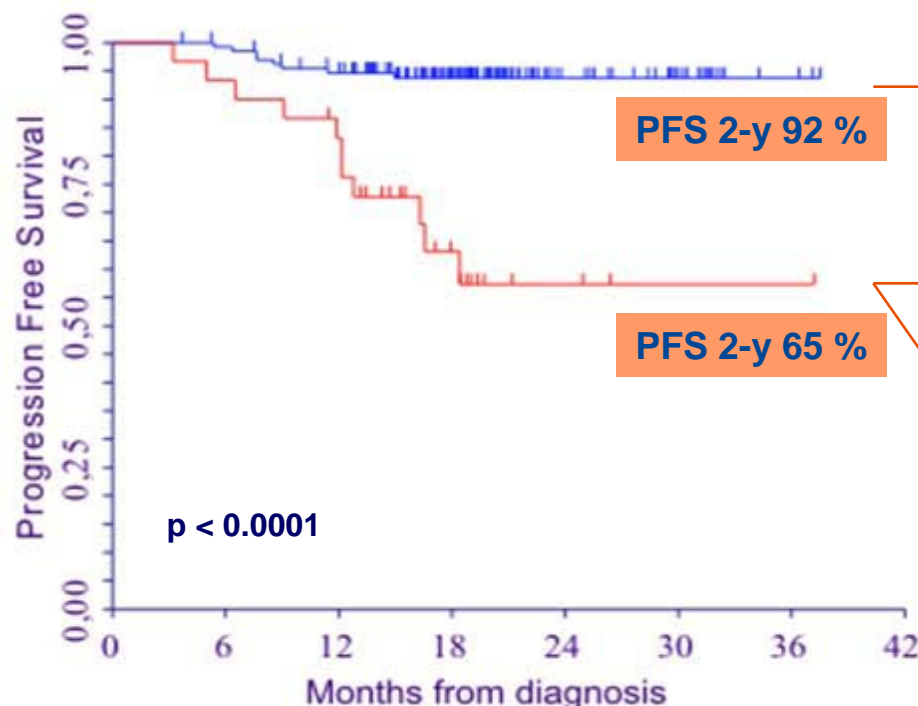
Otázky

- Zachráni BEACOPPesc pacientov, ktorí sú PET pozit po 2xABVD?
- Nie je to neskoro (2xABVD = 8 týždňov) ?
- Nie je 2xBEACOPPesc zbytočne toxický pre ~ 70% pac, ktorým stačí ABVD?



Modifikácia liečby podľa interim PET po 2x ABVD, PFS

Po 2xABVD → PET (165 pac.)



PET-2 negat → 4xABVD
137 pac. (83%)

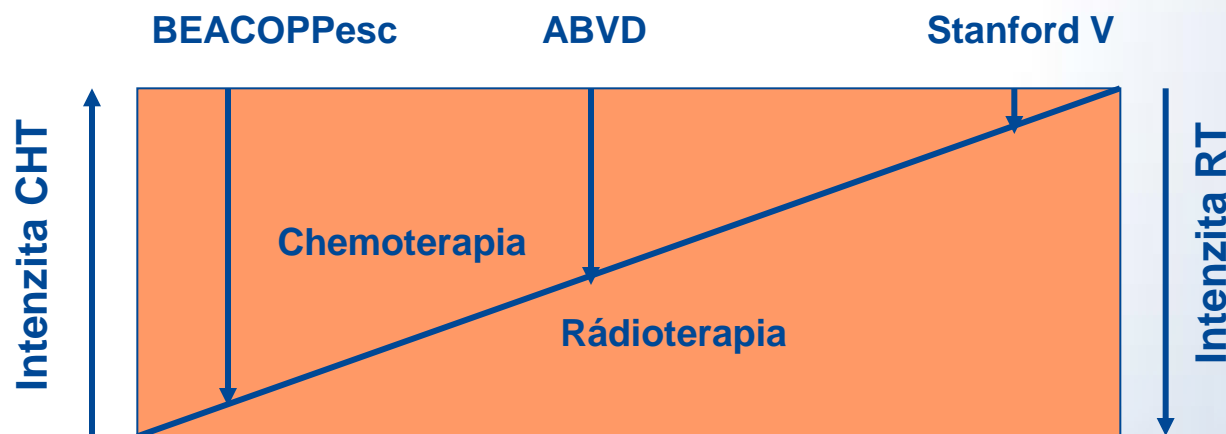
PET-2 pozit → 4+4xBEACOPP
28 pac. (17%)

Ak pokračovali v ABVD PFS 2y=12%

+ RT na inic. bulky a rezid.TU



Rádioterapia



Potreba RT:	12%	45%	90%
	- PET pozit. rezid. masa $\geq 2,5$ cm	- inic. bulky masa - rezid. TU masa - nie pac. v KR	- inic. bulky ≥ 5 cm - masa v mediast $\geq 1/3$ - makroskop. choroba v slezine
	(HD15)	(UKLG LY09,EORTC)	(Stanford V)



Záver

- 6-8 cyklov ABVD predstavuje zlatý štandard (bez redukcí a odkladov!!!)
- 8xBEACOPPesc – zvážiť u pacientov s IPI > 3 (toxicita, RF, spolupráca pacienta!!!, infertilita)
- RT - na oblasť iniciálnej bulky masy po ABVD;
- na PET pozit. reziduum $\geq 2,5\text{cm}$ po BEACOPPesc?
- PET/CT pred zahájením liečby a po ukončení celej naplánovanej liečby
- PET pozitivita po ukončení liečby: → histologizácia
→ CT po 2-3 mesiacoch
- Progresia počas liečby
Nedosiahnutie CR
Relaps kedykoľvek



DHAP → HDCT+ASCT



Záver

- Výsledky štúdií sa vždy vzťahujú k CHT režimu použitému v štúdiu
- Výsledok interim PET – významný prognostický faktor pre PFS, **avšak:** - ako tento výsledok použiť?
 - chýba štandardizácia hodnotenia interim PET (čo je pozit a čo je negat)
 - čo platí pre ABVD nemusí platiť pre BEACOPPesc.
 - správny „timing“ PET vyšetrenia a logistika?
 - povedie modifikácia liečby podľa interim PET k zlepšeniu OS?



Prebiehajúce klinické štúdie

Interim PET v bežnej klinickej praxi nerobíme

Liečbu meníme len ak sú známky progresie ochorenia