

## Hodgkinov lymfóm – stratégia liečby

Hodgkinove lymfómy (HL) predstavujú skupinu dvoch rozdielnych biologických a histopatologických jednotiek: a) klasických Hodgkinových lymfómov (ďalej c-HL), ktoré tvoria približne 90% všetkých HL. a b) menej častého typu nodulárneho Hodgkinovho lymfómu bohatého na lymfocyty (NLPHL).

Spoločným znakom oboch HL, ktorým sa odlišujú od väčšiny NHL a iných solídnych nádorov je menšinový podiel nádorových buniek (jednojadrových Hodgkinových a diagnostických viacjadrových Sternbergových-Reedovej buniek v prípade cHL a tzv. LP /lymfocytovo-predominantných/ buniek NLPHL) na pozadí prevládajúcich zápalových buniek. Tie tvoria > ako 90% buniek histologického obrazu (čo je zaujímavé aj vo vzťahu k zvýšenej expresii strážneho bodu imunity PD-L1 a úspešnosti anti-PD-1/PD-L1 imunoterapie). Nádorové bunky vykazujú vo väčšine známych prípadov pôvod v B-lymfocytovom rade, dokázateľný aj histologicky pozitívnu nukleárnou expresiou proteínu PAX-5. Okrem toho nádorové bunky exprimujú imunohistochemicky pre každý z týchto jednotiek príznačný fenotyp.

Ďalším spoločným znakom je aj primárny nodálny, prípadne menej často splenický pôvod HL, primárny extranodálny vznik HL je nepravdepodobný. HL klinicky prebiehajú v prevažnej časti prípadov ako nodálne a indolentné ochorenie, sekundárny postih iných štruktúr, vrátane manifestácie v kostnej dreni je zriedkavý. Aj preto je prognóza pacientov vo väčšine prípadov HL priaznivejšia, než v skupine pacientov s NHL. Nádory zo spektra cHL sa vyskytujú relatívne často v asociácii s vírusom Epsteina a Barrovej (EBV) aj keď táto asociácia je geograficky aj vekove rozdielna (častejšia vo veku 60+).

Tu uvádzame najprv manažment cHL, manažment NLPHL je definovaný v ďalšom texte samostatne.

## Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL)

Klasický HL má 4 morfológické typy:

- nodulárna skleróza (NS)
- zmiešaná celularita (MC)
- bohatý na lymfocyty (LR)
- s úbytkom lymfocytov (LD)

Liečba všetkých 4 typov cHL je identická. Aj preto diferenciálna histopatologická subtypizácia cHL stratila svoj pôvodný prognostický a dnes má „len“ klasifikačný, resp. akademický význam.

Vstupné vyšetrenia, vykonávané po stanovení diagnózy, sú uvedené v tabuľke č. 1.

Staging: klinické štádium ochorenia sa určuje podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor systému.

Základná stratifikácia pacientov je do 3 skupín, ako je uvedené v tabuľke č. 2. Odporúčame používať systém podľa GSHG (German Hodgkin Study Group). Pacienti s klinickými štádiami I a II sú rozdelení do skupiny s limitovaným ochorením (včasné štádiá s priaznivou prognózou) a intermediárnym ochorením (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou). Pacienti, ktorí majú klinické štádium III alebo IV, majú pokročilé ochorenie (GSHG zaraďuje do skupiny pokročilého ochorenia aj pacientov v štádiu IB alebo IIB, ak majú veľkú (bulky) mediastinálnu masu a/alebo extranodálnu chorobu). Počet postihnutých oblastí lymfatických uzlín sa určuje tak, ako je uvedené v tabuľke č. 3 a na obrázku č. 1. Pozor! Definícia oblastí LU podľa GSHG nekorešponduje s Ann Arbor definíciou regiónu LU.

Tabuľka č. 1 Vstupné vyšetrenia pacienta s HL

Hematológia	KO + náter FW KS (krvná skupina) HKV (hemokoagulačné vyšetrenie)
Biochémia	základné biochemické parameter + mineralogram CRP Ig kvantitatívne ELFO bielkovín séra B2M (beta-2-mikroglobulín) Moč CH+S Troponín, NtProBNP
Sérológia	HBsAg anti-HBc anti-HAV anti-HCV anti-HIV 1,2 RRR TPA anti-HSV 1,2 EBV sérológia anti-CMV IgG, IgM toxoplazmóza
EKG	
ECHO (echokardiografické vyšetrenie srdca)	
DLCO (difúzna kapacita pľúc)	
RTG snímka hrudníka	
PET/CT vyšetrenie	

Oblasti LU podľa GHSG:

- A: cervikálne LU vpravo + infra/supraklavikulárne LU vpravo + nuchálne (šijové) LU vpravo
- B: cervikálne LU vľavo + infra/supraklavikulárne LU vľavo + nuchálne (šijové) LU vľavo
- C: mediastinálne LU + hĺbové LU vpravo/vľavo
- D: axilárne LU vpravo
- E: axilárne LU vľavo
- F: LU horného abdomenu (celiakálne, hílus pečene, hílus sleziny)
- G: LU dolného abdomenu
- H: iliacké LU vpravo
- I: iliacké LU vľavo
- K: inguinálne a femorálne LU vpravo
- L: inguinálne a femorálne LU vľavo

Tabuľka č. 2 Terapeutické skupiny podľa EORTC a GHSG

Terapeutická skupina	EORTC	GHSG
<b>Limitované ochorenie</b> (včasné štádiá s priaznivou prognózou)	Štádiá I-II bez RF (supradiagramatická oblasť)	Štádiá I-II bez RF
<b>Intermediárne ochorenie</b> (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou)	Štádiá I-II s $\geq$ RF (supradiagramatická oblasť)	Štádiá I, IIA s $\geq$ 1 RF Štádium IIB s RF C/D (nie A/B)
<b>Pokročilé ochorenie</b>	Štádiá III-IV	Štádium IIB s RF A/B Štádiá III-IV
Rizikové faktory	A) veľká mediastinálna masa* B) vek > 50 rokov C) FW $\geq$ 50 (A) alebo $\geq$ 30 (B****) D) $\geq$ 4 oblasti LU	A) veľká mediastinálna masa B) extranodálna choroba*** C) FW $\geq$ 50 (A) alebo $\geq$ 30 (B) D) $\geq$ 3 oblasti LU

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSG - German Hodgkin Study Group; RF - rizikový faktor; FW - sedimentácia erytrocytov.

\* Definícia podľa EORTC: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th5/6 stavcov (RTG snímka hrudníka).

\*\* Definícia podľa GHSG: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 maximálneho priemeru hrudníka (RTG snímka hrudníka).

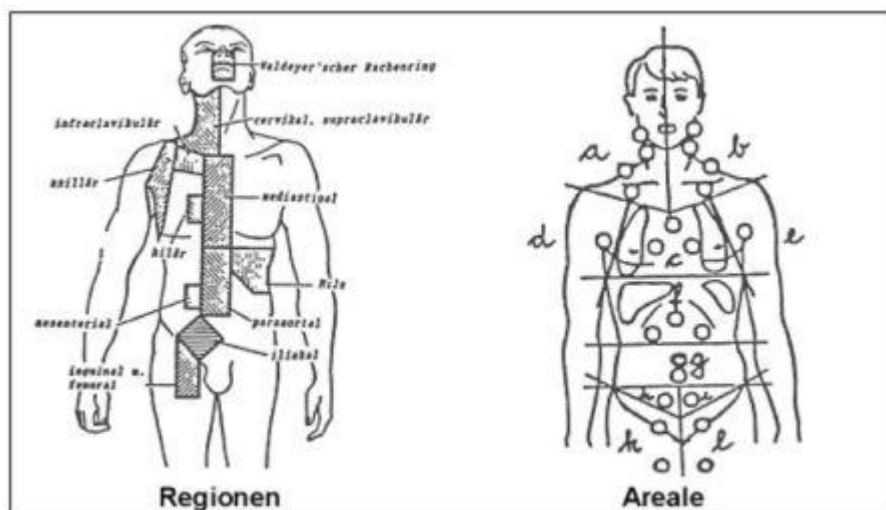
\*\*\* Extranodálna choroba: definovaná ako lokalizované postihnutie extralymfatického tkaniva (priamym prerastaním z postihnutej lymfatickej uzliny alebo v tesnom anatomickom vzťahu), ktoré je liečiteľné (obsiahnuteľné) rádioterapiou. Medzi lymfatické tkanivá patria LU, slezina, thýmus, Waldeyerov oblúk, apendix, Peyerove plaky.

\*\*\*\* B-symptómy: nevysvetlená horúčka > 38°C; profúzne nočné potenie; nevysvetlená strata hmotnosti > 10% v priebehu posledných 6 mesiacov.

Tabuľka č. 3 Definícia nadbráničných oblastí lymfatických uzlín

	Ann Arbor	EORTC	GHSB
Krčná + supraklavikulárna vpravo			
Infraklavikulárna vpravo			
Axila vpravo			
Krčná + supraklavikulárna vľavo			
Infraklavikulárna vľavo			
Axila vľavo			
Mediastinálna			
Hilus vpravo			
Hilus vľavo			
Celkovo (počet oblastí)	9	5	5

Obrázok č. 1 Régiá a oblasti lymfatických uzlín



Medzinárodné prognostické skóre (IPS) sa stanovuje len u pacientov s pokročilým ochorením (tab. č. 4). Na základe prítomnosti alebo neprítomnosti 7 nepriaznivých klinických faktorov sú pacienti stratifikovaní do prognostických skupín, z ktorých najmä pacienti so skóre 3 až 7 majú horšiu prognózu ako pacienti, ktorí majú skóre 0-2.

Tabuľka č. 4 Medzinárodné prognostické skóre (IPS)

Rizikové faktory	Skóre	5-ročné FFP, %	5-ročné OS, %
Vek > 45 rokov	0	88	98
Mužské pohlavie	1	84	97
Štádium IV	2	80	91
Anémia (Hb < 105 g/l)	3	74	88
Albumín < 40g/l	4	67	85
Leukocytóza (>15 000/mm <sup>3</sup> )	5-7	62	67
Lymfopénia (<600/ mm <sup>3</sup> alebo <8% Leu)			

Vysvetlivky: FFP - prežívanie bez zlyhania; OS - celkové prežívanie; Hb - hemoglobín; Leu - leukocyty

## Liečba (pacienti do 60 rokov):

Najčastejšie používanými liečebnými protokolmi pre prvú líniu terapie cHL sú režimy ABVD a eskalovaný BEACOPP (eBEACOPP), v blízkej budúcnosti to bude pravdepodobne aj režim A-AVD (brentuximab vedotín + AVD).

V prípade terapie režimom ABVD je dôležité dodržanie dávkovej intenzity - liečba sa podáva, ak je pacient bez prejavov aktívnej infekcie, bez ohľadu na počet neutrofilov. Používanie G-CSF je možné, nie však nevyhnutne potrebné. Neodporúčajú sa však pegylované formy G-CSF.

V prípade príznakov pľúcnej toxicity bleomycínu (zvýšená teplota, kašeľ, dýchavica) treba neodkladne realizovať diagnostické vyšetrenia (funkčné vyšetrenie pľúc, HRCT) a zastaviť ďalšie podávanie bleomycínu. S ohľadom na riziko pľúcnej toxicity bleomycínu a nejednoznačný liečebný prínos tohto lieku sa u pacientov, u ktorých iPET/CT potvrdí dobrú liečebnú odpoveď (remisiu), bleomycín v rámci schémy ABVD ďalej nepodáva. Pacienti dostávajú AVD.

Liečba režimom eBEACOPP vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta, dostupnosť akútnej zdravotnej starostlivosti a dostatočné skúsenosti s manažmentom febrilnej neutropénie, či iných komplikácií prechodného útlmu krvotvorby. Dávky cytostatík sa u pacientov liečených podľa protokolu eBEACOPP, ktorých plocha tela (BSA) je  $> 2,1\text{m}^2$ , počítajú maximálne na  $2,1\text{m}^2$ . Eskalovaný BEACOPP nepodávame pacientom starším ako 60 rokov.

V záujme dodržania správneho liečebného postupu je nevyhnutné dodržať nasledovné:

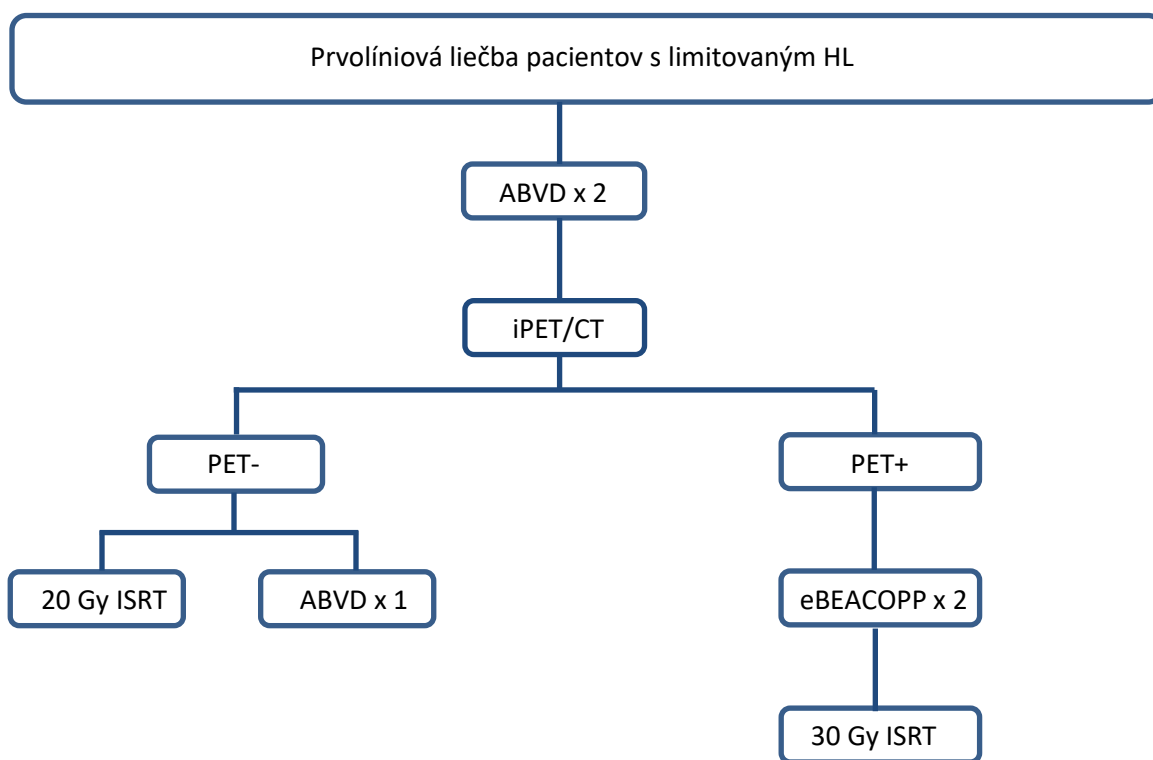
- každý pacient by mal v rámci stagingových vyšetrení absolvovať PET/CT
- vstupné (stagingové) PET/CT sa vykonáva v polohe s rukami vedľa tela (pripažené) a s rovnou doskou na stole.
- každý pacient, u ktorého je v rámci prvolíniovej liečby zvažovaná rádioterapia (pacienti s limitovanou a intermediárnou chorobou), by mal pred alebo v čase zahájenia chemoterapie absolvovať rádioterapeutické konziliárne vyšetrenie.
- iPET/CT objednávame v čase zahájenia liečby (D1 1. kúry), aby na PET pracovisku boli schopní prideliť pacientovi termín v stanovenom čase, ktorý treba na žiadanke uviesť. Na žiadanke je potrebné zreteľne uviesť, že ide o interim PET/CT (iPET/CT).
- nález iPET/CT a restagingového PET/CT sa hodnotí podľa tzv. Deauville kritérií, lekár hodnotiaci nález stanoví Deauville skóre (DS).
- v prípade včasných štádií, kde sa pri negatívnom iPET/CT deeskaluje liečba, sa za negatívne iPET/CT považuje nález s DS 1-2.
- v prípade pokročilého ochorenia sa za negatívne iPET/CT považuje DS 1-3.
- správne časovanie iPET/CT vyšetrenia tak, aby nedošlo k odkladu ďalšej plánovanej liečby (napr. v prípade ABVD treba iPET/CT naplánovať 10 až 14 dní od posledného podania liečby (deň 25-28 cyklu), aby v deň 29 mohla liečba pokračovať podľa stanoveného liečebného plánu; v prípade eBEACOPP sa iPET/CT vykonáva v deň 17-21 cyklu).

### LIMITOVANÉ OCHORENIE<sup>1,2</sup>

- stagingové PET/CT
- ABVD x 2
- iPET/CT vyšetrenie
- RT 20Gy ISRT
- restagingové PET/CT

V prípadoch pacientov, ktorí si RT neželajú z dôvodu rizika neskorých komplikácií, možno pri negatívnom iPET/CT po 2 cykloch ABVD podať 3. kúru ABVD a ukončiť liečbu (3). Pacient/ka musí byť dôkladne poučená o mierne zvýšenom riziku recidív cHL.

Pacienti s pozitívnym iPET/CT (DS 3-5) majú podľa výsledkov štúdie HD16 menej priaznivú prognózu, ak sú po 2 cykloch ABVD liečení len RT. Vhodná je preto eskalácia na 2 x eBEACOPP + 30Gy ISRT.

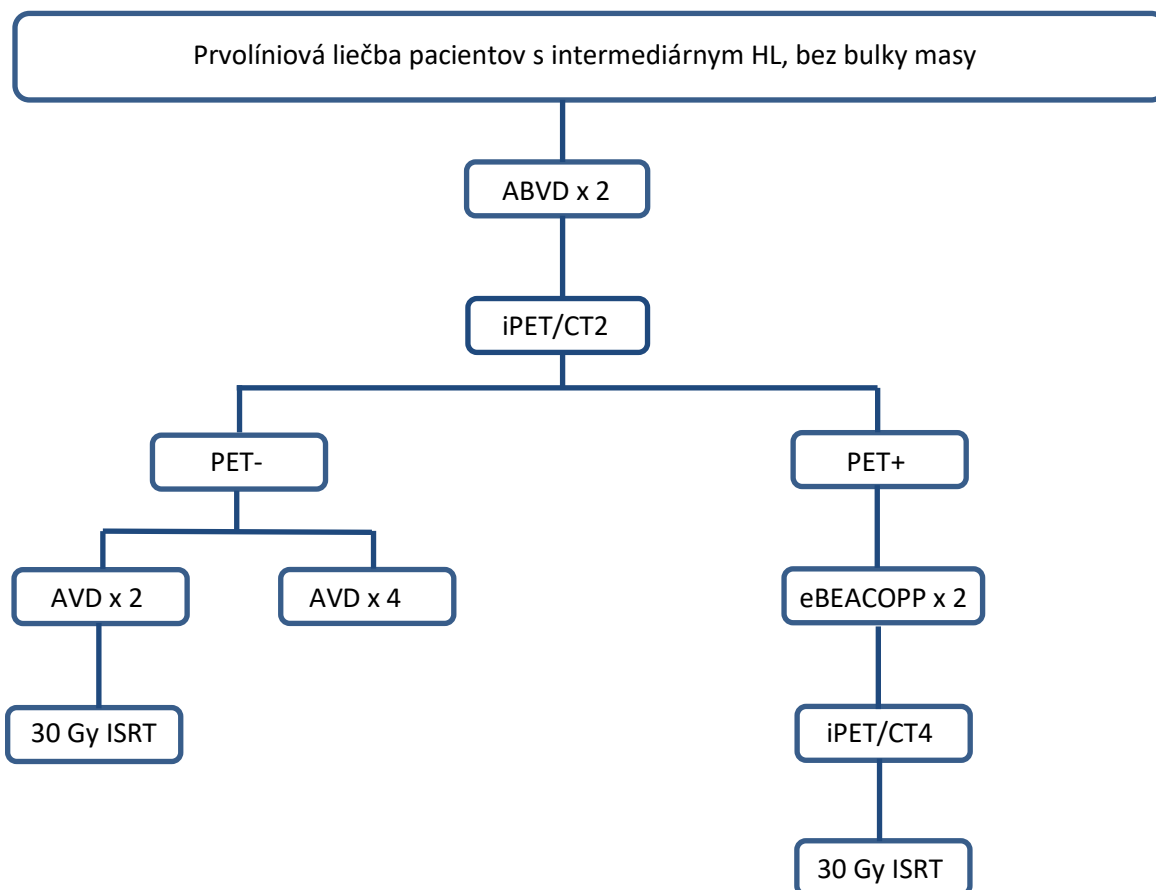




### INTERMEDIÁRNE OCHORENIE, BEZ BULKY MASY<sup>1</sup>

- stagingové PET/CT
- ABVD x 2
- iPET/CT2
- ak iPET/CT2 negat: ABVD x 2 + ISRT 30Gy (alternatíva bez RT: AVD x 4)
- ak iPET/CT2 pozit: eBEACOPP x 2 + iPET/CT4 + ISRT (30Gy)
- restagingové PET/CT

V prípadoch pacientov, ktorí si RT neželajú z dôvodu rizika neskorých komplikácií, možno pri negatívnom iPET/CT po 2 cykloch ABVD podať ďalšie 4 kúry AVD a ukončiť liečbu. Pacient/ka musí byť dôkladne poučená o mierne zvýšenom riziku recidív cHL.

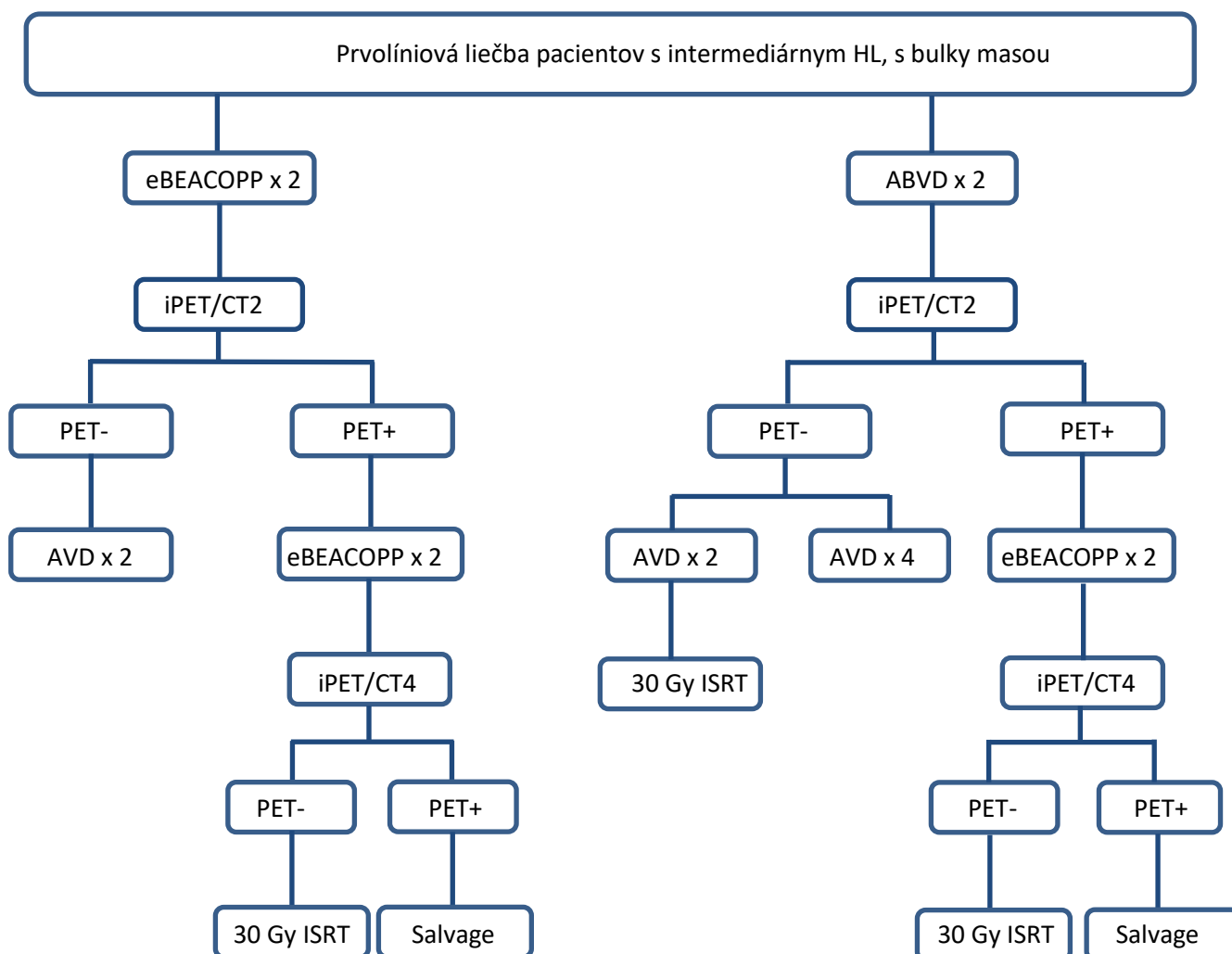


### INTERMEDIÁRNE OCHORENIE, S BULKY MASOU ( $\geq 7,5\text{cm}$ )<sup>4,9</sup>

- stagingové PET/CT
- eBEACOPP x 2
- iPET/CT2
- ak iPET/CT2 negat: AVD x 2 + restagingové PET/CT
- ak iPET/CT2 pozit: eBEACOPP x 2 + iPET/CT4 + ISRT 30Gy + restagingové PET/CT

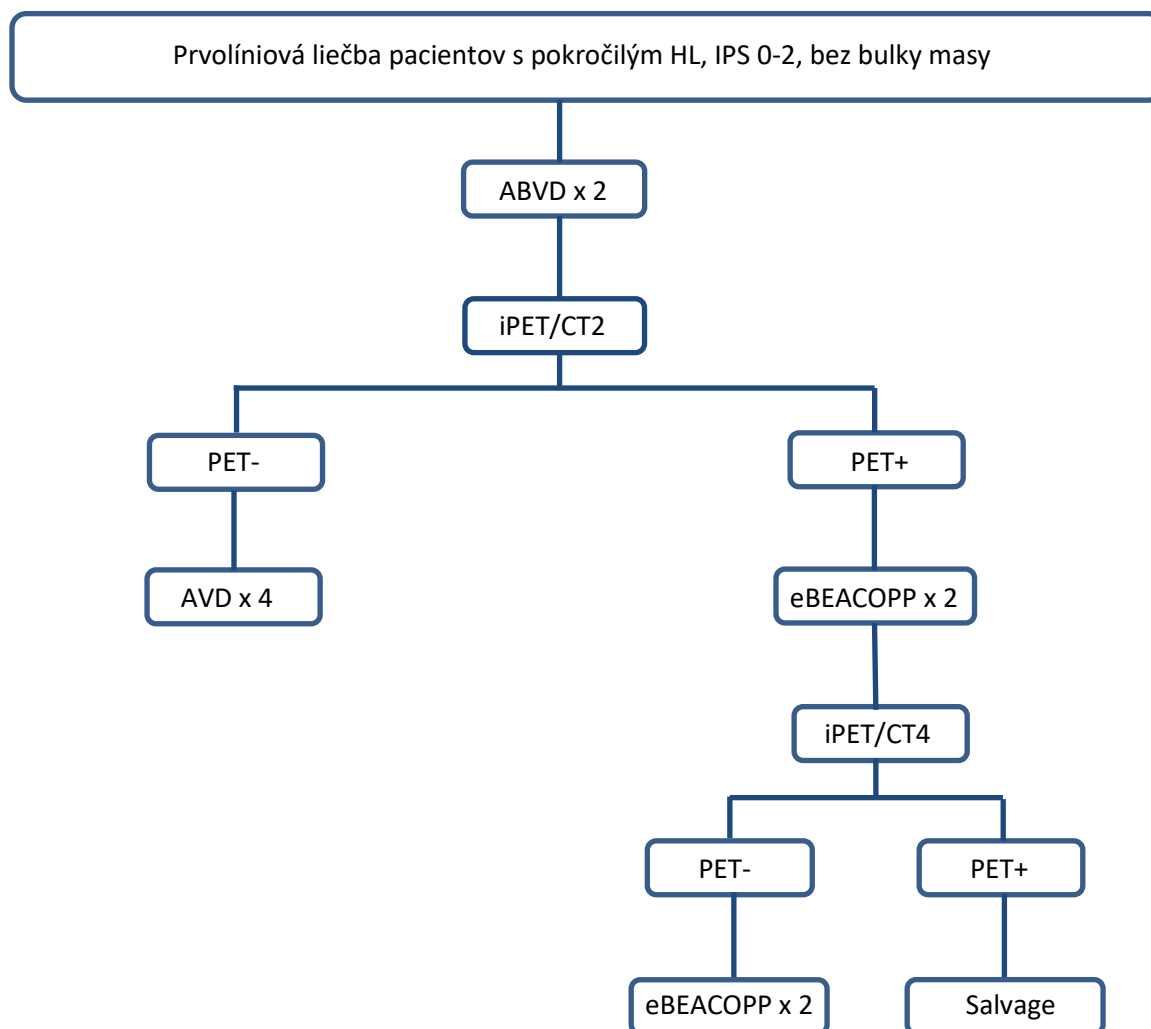
Pacienti, ktorí buď z dôvodu potenciálnej toxicity (infertilita) alebo u ktorých z dôvodu veku nie je indikovaná liečba eBEACOPP, začínajú liečbu ABVD, v prípade pozitívneho nálezu iPET/CT po 2 cykloch ABVD sa liečba u pacientov mladších ako 60 rokov eskaluje na eBEACOPP. Ak je pozitívne iPET/CT po 4 cykloch, pacienti sú indikovaní na salvage liečbu (ASCT, RT alebo iné).

Vo všeobecnosti je však nami preferovaný a odporúčaný postup pre túto skupinu pacientov zahájiť liečbu chemoterapiou eBEACOPP. V prípade negatívneho iPET/CT (DS<3) po 2 cykloch eBEACOPP možno pokračovať 2 cyklami AVD, ale s vynechaním rádioterapie (štúdia GHSG HD17).



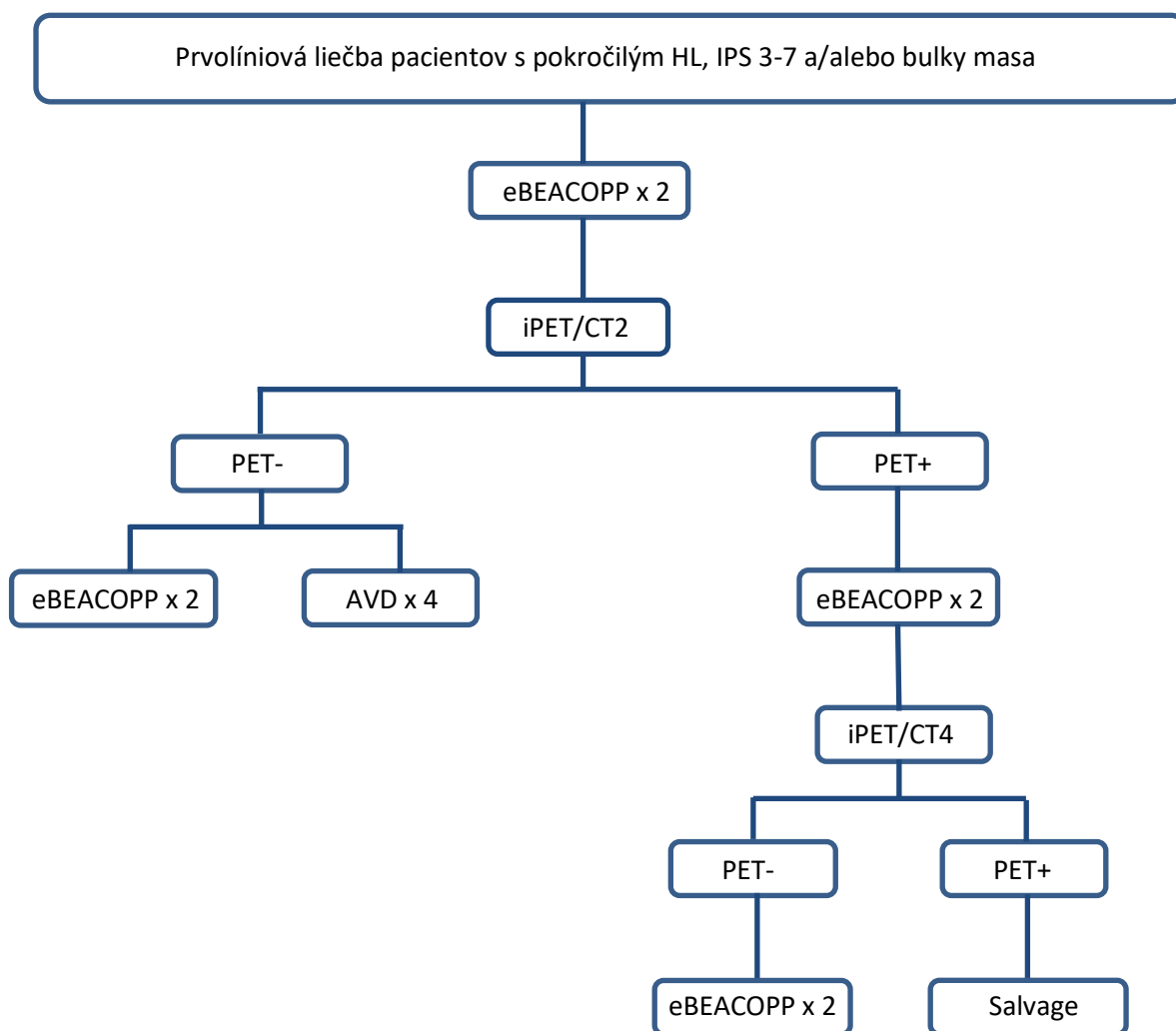
### POKROČILÉ OCHORENIE, IPS 0-2<sup>5</sup>

- stagingové PET/CT
- ABVD x 2
- iPET/CT2
- ak iPET/CT2 negat: AVD x 4 + restagingové PET/CT
- ak iPET/CT2 pozit: eBEACOPP x 2 + iPET/CT4, ak negat. → eBEACOPP x 2 (ak iPET/CT4 pozit., tak biopsia alebo salvage + ASCT)



**POKROČILÉ OCHORENIE, IPS 3-7 A/ALEBO BULKY CHOROBA<sup>6,7</sup>**

- stagingové PET/CT
- eBEACOPP x 2
- iPET/CT2
- ak iPET/CT2 negat: eBEACOPP x 2 + restagingové PET/CT  
alebo AVD x 4 + restagingové PET/CT
- ak iPET/CT2 pozit: eBEACOPP x 2 + iPET/CT4, ak negat. → eBEACOPP x 2 + restagingové PET/CT  
(ak iPET/CT4 pozit. → biopsia alebo salvage chemo + ASCT)



## Nodulárny HL bohatý na lymfocyty (NLPHL)

NLPHL je zriedkavým typom, tvorí menej ako 5% prípadov s HL. Ide teda o raritné ochorenie, v dôsledku čoho nie sú k dispozícii výsledky randomizovaných štúdií, ale len retrospektívne pozorovania. Častejšie postihuje pacientov mužského pohlavia vo forme lokalizovaného ochorenia s indolentným priebehom. U časti pacientov sa však prejavuje ako pokročilé a agresívnejšie ochorenie s postihom sleziny a pečene a B-symptomatológiou. Najnovšie sa dokázalo, že rôzne klinické prezentácie možno predpovedať podľa histopatologických črt ochorenia, ktoré umožňujú rozlišovať histologicky typický („klasický“) NLPHL a atypický NLPHL s variantnými histologickými rastovými črtami. Histologicky typický NLPHL je obyčajne indolentným ochorením, ale u pacientov s atypickými a variantnými črtami ochorenie progreduje do pokročilého štádia a jeho priebeh charakterizujú častejšie a včasnejšie relapsy. Napriek vysokému počtu recidív, aj neskorých, ktoré sú u cHL zriedkavé, je celková prognóza pacientov dobrá, a to pri dodržaní liečby podľa štádia ochorenia aj v oboch histopatologicky rozdielnych podskupinách, takže celkove úmrtia v dôsledku NLPHL sú pomerne zriedkavé.

Na rozdiel od cHL je u pacientov s NLPHL vyššie riziko transformácie, a to buď do TCRBCL, resp. THRBCL alebo iného agresívneho lymfómu (0-17%). Najmä u pacientov s rozsiahlou podbráničnou lymfadenopatiou je potrebné vylúčiť transformáciu do agresívneho B-NHL. Hoci TCRBCL/THRBCL je zaraďovaný medzi agresívne lymfómy B-pôvodu, tak vykazuje mnohé charakteristiky blízke k NLPHL, čo zrejme súvisí s identickou onkogenézou týchto nádorov. Tak NLPHL ako aj TCRBCL/THRBCL totiž vznikajú nádorovou transformáciou a somatickou hypermutáciou buniek zárodočného centra lymfatického folikulu a zdieľajú podobné, ak nie rovnaké profily génovej expresie a mutačných črt.

Liečebný algoritmus NLPHL podľa ESMO je znázornený v tabuľke č. 5.

Observácia bez liečby je možná u selektovanej skupiny pacientov so štádiom IA, u ktorých bola kompletne resekovaná LAP. Tento postup je však spojený s vysokým rizikom recidív (až 50%).

Tabuľka č. 5 Odporúčenia ESMO na liečbu NLPHL (ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition; [www.esmo.org](http://www.esmo.org))

Štádium IA, bez rizikových faktorov	30 Gy IFRT
Ostatné štádiá	Liečiť identicky ako cHL
Relaps ochorenia	Biopsia Lokalizovaný relaps: môže byť liečený rituximabom v monoterapii Pokročilé štádium: agresívna záchranná liečba ± rituximab

Rituximab je účinným liekom v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou a najčastejšie je indikovaný v liečbe relapsu NLPHL.

V prípade relapsu je indikovaná biopsia, z dôvodu vylúčenia možnej transformácie do agresívneho lymfómu.

## Liečba pacientov starších ako 60 rokov a pacientov so závažnými sprievodnými ochoreniami

Približne 20% pacientov s HL je starších ako 60 rokov. Výsledky liečby Hodgkinovho lymfómu u pacientov starších ako 60 rokov sú podstatne horšie, ako v prípade mladších pacientov, dlhodobo preživa len mierne viac ako 30% pacientov. Príčinou sú najmä závažné komplikácie liečby, vedúce k redukcii a odkladom terapie. U starších pacientov sa po chemoterapii častejšie vyskytujú myelosupresie G3/4, majúce za následok závažné infekcie, preto je indikované profylaktické podávanie rastových faktorov.

V prípade ejekčnej frakcie srdca nižšej ako 50% alebo anamnestického údaju kongestívneho zlyhávania srdca, by antracyklíny nemali byť použité. Pri rozhodovaní o podávaní bleomycínu treba anamnesticky zistiť, ako pacient toleruje fyzickú námahu, či fajčí alebo fajčil v minulosti, či bol vystavený v minulosti pľúcny toxínom (azbest, práca v bani a pod.). Znížená funkcia obličiek predlžuje vylučovanie bleomycínu a tým zvyšuje jeho toxicitu. V takýchto prípadoch, aj napriek vyhovujúcim parametrom funkčných testov, je vhodné bleomycín z liečby vynechať.

V prípade rozhodnutia podávať ABVD, odporúčame podať bleomycín len v prvých dvoch cykloch, ďalej pokračovať bez bleomycínu, pretože klinické štúdie potvrdili, že neskoršie vynechanie tohto lieku nemá negatívny vplyv na výsledky liečby (4).

Ak je ABVD kontraindikované, alternatívou sú režimy ako COPP alebo PVAG, eventuálne je možné nahradiť doxorubicín v režime ABVD etopozidom.

Počet cyklov chemoterapie, indikácia a dávky rádioterapie sú v zásade totožné, ako je napísané vyššie, pre pacientov mladších ako 60 rokov.

## Rádioterapia

Rádioterapia (RT) sa v rámci prvolíniovej liečby aplikuje technikou “involved site” – IS (8). Obvyklá dávka u pacientov liečených kombinovanou liečbou (chemo + RT) je 30 Gy, u pacientov s limitovanou chorobou v remisii po CHT je to 20 Gy. U pacientov s metabolicky aktívnym reziduálnym ochorením, obsiahnuteľným rádioterapiou, býva dávka 36- 40 Gy.

Protónovú liečbu indikuje radiačný onkológ.

## Refraktérne ochorenie a relaps cHL

Napriek tomu, že väčšina pacientov s cHL má veľmi dobrú prognózu ochorenia a po prvej línii liečby dosiahnu kompletnú remisiu, približne 10-15% má refraktérne ochorenie (nedosiahnutie liečebnej odpovede alebo progresia počas liečby), relabuje 10-15% pacientov s iniciálnym štádiom I alebo II a 15-30% s pokročilou chorobou.

Každá progresia, či relaps ochorenia by mali byť potvrdené histologickým vyšetrením (extirpáciou LU alebo core cut biopsiou).

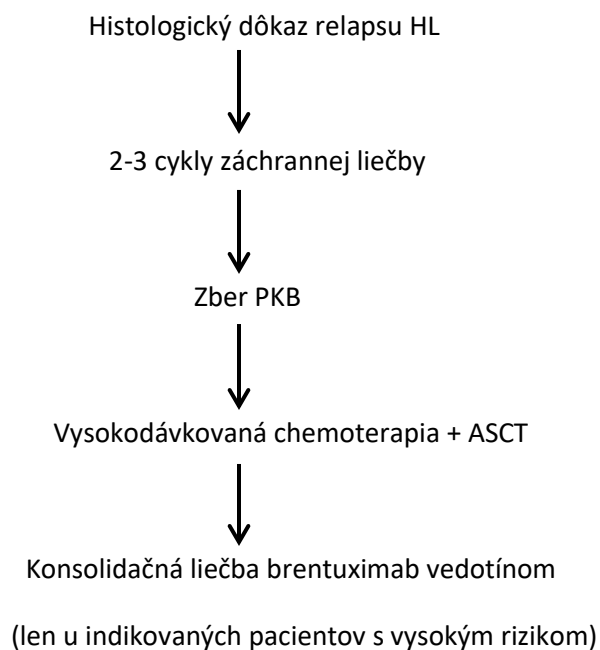
Relaps sa najčastejšie vyskytuje počas prvých 2 rokov od ukončenia liečby, riziko recidívy cHL je ale aj po viac ako piatich rokoch od terapie na úrovni 5% (neskorý relaps sa častejšie vyskytuje u pacientov s iniciálnym štádiom I alebo II). Vo všeobecnosti platí, že preferovaným spôsobom liečby relapsu cHL je podanie 2-3 cyklov záchranej („salvage“) liečby s následnou vysokodávkovanou chemoterapiou a autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (ASCT), ako je znázornené na obr. č. 2. Tento spôsob liečby relapsu je indikovaný u väčšiny pacientov s relapsom HL, s výnimkou pacientov, ktorí z dôvodu pokročilého veku alebo závažných sprievodných ochorení nie sú schopní takýto spôsob liečby absolvovať. V prípade pacientov s neskorým relapsom ochorenia (po viac ako 5 rokoch) sa indikácia ASCT zvažuje individuálne, najmä s ohľadom na absolvovanú prvolíniovú liečbu (antracyklíny).

Z prognostických faktorov sú najvýznamnejšími dosiahnutie metabolickej kompletnej remisie pred ASCT, významnými negatívnymi prognostickým faktormi sú refraktérne ochorenie a relaps do 12 mesiacov od ukončenia liečby, ako aj štádium IV pri relapse/progresii.

V rámci záchranných režimov sa najčastejšie používajú ICE, DHAP, GDP, IGEV, BeGeV. Nie je dokázané, ktorý z týchto záchranných režimov je najúčinnější, približne 80-90% pacientov odpovedá na záchrannú liečbu a kompletnú remisiu dosiahne 60-80% pacientov. V prípade, ak pacient nedosiahne remisiu po prvom záchrannom režime (optimálne kompletnú), podajú sa 2 cykly iného záchranného režimu alebo brentuximab vedotín v monoterapii, či v kombinácii s bendamustínom, event. iným kombinovaným chemoterapeutickým režimom.



Obrázok č. 2 Algoritmus liečby prvého relapsu HL



Vysvetlivky: PKB - periférne kmeňové bunky; ASCT - autológna transplantácia krvotvorných buniek

Rádioterapia je indikovaná na oblasť metabolicky aktívneho rezidua po ASCT. Oblasť bulky masy možno ožiarit buď pred (po podaní záchranej liečby) alebo po transplantácii, preferovaný postup je indikovať RT až po ASCT.

Pacienti s vysokým rizikom recidívy by mali byť po ASCT indikovaní na konsolidačnú liečbu brentuximab vedotínom (BV), v štandardnom dávkovaní a trvaní liečby (16 cyklov). Kritériá vysokého rizika sú nasledujúce:

- ochorenie refraktérne na prvolíniovú liečbu alebo relaps/progresia HL do 12 mesiacov od ukončenia prvolíniovej liečby
- B-symptómy v čase relapsu pred ASCT
- PR alebo SD ako najlepšia dosiahnutá odpoveď po poslednej záchranej terapii, odpoveď hodnotená CT alebo PET/CT vyšetrením
- 2 alebo viac línií záchranej liečby
- extranodálne postihnutie v čase relapsu pred ASCT, zahŕňajúce extranodálnu extenziu nodálnej masy do príľahlých orgánov

Konsolidačná liečba BV je indikovaná, ak sú prítomné aspoň 2 z vyššie uvedených kritérií.

### Pacienti s relapsom cHL, nevhodní na ASCT

Liečbou voľby tejto skupiny pacientov je brentuximab vedotín v dávke 1,8mg/kg, podávaný každých 21 dní, v maximálnom počte cyklov 16. V súčasnosti však je liečba BV uhrádzaná len v tretej alebo ďalšej línii liečby, preto v druhej línii možno použiť niektorý z vyššie uvedených záchranných režimov, s redukciou dávok v prípade komorbidít alebo vyššieho veku pacienta.

Alternatívou v prípade intolerancie (neurotoxicita) alebo rezistencie na brentuximab vedotín sú 2-4 cykly vyššie uvedených režimov záchrannej liečby, prípadne režim COPP. Pacienti neschopní absolvovať kombinovanú chemoterapiu môžu byť paliatívne liečení monoterapiou gemcitabínom alebo vinblastínom.

### Relaps po ASCT

Pacienti s relapsom po ASCT sú indikovaní na liečbu brentuximab vedotínom. U pacientov schopných podstúpiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek slúži BV ako premostenie k transplantácii („bridging“), t.j. BV sa podáva v počte cyklov do dosiahnutia najlepšej odpovede, zvyčajne 4-8, následne sa pristupuje k alogénnej transplantácii s redukovaným režimom („reduced intensity conditioning“).

Inhibítory kontrolného bodu imunity (nivolumab, pembrolizumab) sú indikované na liečbu pacientov s relabovaným alebo refraktérnym HL po liečbe brentuximab vedotínom.

Druhú autológnu transplantáciu možno zvážiť v prípadoch neskorého relapsu od prvej ASCT (viac ako 5 rokov).

## Sledovanie pacientov po liečbe

V tabuľke č. 6 je uvedený harmonogram a intervaly vyšetrení, ktoré sú v rámci observácie pacientov odporúčané.

Vo všeobecnosti platí, že ak pacient dosiahol kompletnú remisiu (PET/CT) a nemá ťažkosti poukazujúce na možný relaps/progresiu, neindikujeme zobrazovacie vyšetrenia.

Tabuľka č. 6 Vyšetrenia pacientov s HL v observácii

Odporúčané vyšetrenia pacientov s HL v observácii, počas prvých 5 rokov (upravené podľa ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition; www.esmo.org)							
	1. rok po liečbe					Rok 2	Rok 3-5
	M1	M3	M6	M9	M12	á 3-4 M	á 6 M
Anamnéza	X	X	X	X	X	X	X
Fyzikálne vyšetrenie	X	X	X	X	X	X	X
KO + dif.	X	X	X	X	X	X	X
FW (ESR)	X	X	X	X	X	X	X
Biochémia	X	X	X	X	X	X	X
TSH <sup>1)</sup>		X	X	X	X	X	X
EKG	X				X		
Echokardiografia					X		
PET/CT alebo CT <sup>2)</sup>		X					

Vysvetlivky: M - mesiac;

<sup>1)</sup> v prípade, ak pacient absolvoval RT na krk

<sup>2)</sup> v prípade nejednoznačného nálezu restagingového PET/CT

## Referencie:

1. André MPE et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
2. Fuchs M et al. PET-Guided Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD16 By the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018 132:925.
3. Radford J et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:1598-1607.
4. Von Tresckow B et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
5. Johnson PW et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
6. Casasnovas RO et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):202-215.
7. Borchmann P et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018 Dec 23;390(10114): 2790-2802.
8. Specht L et al. (2014) Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(4):854-862.
9. Borchmann P et al. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. *EHA Congress 2020*; abstract S101.

Vypracovali: A. Vranovský, L.Plank