

# Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu – doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom

## Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma – Recommendations of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group

Móčíková H.<sup>1</sup>, Marková J.<sup>1</sup>, Gahérová L.<sup>1</sup>, Král Z.<sup>2</sup>, Sýkorová A.<sup>3</sup>, Belada D.<sup>3</sup>, Procházka V.<sup>4</sup>, Martínková L.<sup>5</sup>, Papajík T.<sup>4</sup>, Kozák T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>5</sup> Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

### Souhrn

Standardem léčby u mladších pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po 1. linii léčby je nadále vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk. Z prognostických faktorů v relapsu je nejvýznamnější klinické stadium IV, krátká doba do relapsu po 1. linii léčby, špatný stav tělesné kondice, velká nádorová masa a nedosažení alespoň parciální remise po záchranné chemoterapii. Dosud není definován standard záchranné chemoterapie před autologní transplantací. Nejčastěji používané režimy jsou DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina) a ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Standardním přípravným režimem před autologní transplantací je BEAM (BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan). U vysoce rizikových pacientů se zkouší podání tandemové autologní transplantace. V konsolidaci po autologní transplantaci u pacientů s vysokým rizikem relapsu je doporučeno podání brentuximab vedotinu a je vhodné zvážit následnou alogenní transplantaci kmenových buněk u mladých pacientů. Brentuximab vedotin v kombinaci s bendamustinem, nivolumab a pembrolizumab a jejich kombinace s dalšími léky se nadále zkoumají v rámci studií u pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem.

### Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – autologní transplantace kmenových buněk – brentuximab vedotin – nivolumab

### Summary

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation remains the current standard of treatment for young patients with Hodgkin lymphoma in first relapse or in those who are refractory to first-line treatment. The most important prognostic factors in relapses are clinical stage IV, poor performance status, bulky mass, and less than partial remission after salvage chemotherapy. Standard salvage chemotherapy in relapse before autologous transplantation has not been defined; however, DHAP and ICE are most frequently used in this setting. A standard conditioning regimen before autologous transplantation is BEAM. Tandem autologous transplantation has been investigated in high-risk patients. Brentuximab vedotin is recommended as a consolidation treatment in patients with a high risk of relapse after autologous transplantation. Brentuximab vedotin is the standard of treatment for relapse after autologous transplantation, and subsequent allogeneic stem cell transplantation should be considered in young patients. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine, nivolumab, and pembrolizumab, and combinations thereof with other drugs, were investigated in clinical trials in relapsed or refractory patients with Hodgkin lymphoma.

### Key words

Hodgkin lymphoma – autologous stem cell transplantation – brentuximab vedotin – nivolumab

Práce byla realizována za podpory grantu AZV 16-29857A MZ ČR a výzkumného projektu P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

This work was supported by grant awarded by AZV 16-29857, Ministry of Health in Czech Republic, Research project P 27/2012 awarded by Charles University in Prague, 3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine, Prague.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Heidi Móčíková, Ph.D.  
Interní hematologická klinika  
3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50  
100 34 Praha 10  
e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 6. 2016

Přijato/Accepted: 24. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016342>



indikace k použití dvou cyklů intenzifikovaného ICE s následnou vysokodávkovou léčbou a ASCT [12].

Kombinaci BV (1,8 mg/kg i.v. den 1) s bendamustinem (90 mg/m<sup>2</sup> i.v. den 1, 2) – režim BVB (BV, bendamustin) použila La Casce ve studii fáze I/II u 48 pacientů s relabovaným/refrakterním HL [13]. ORR na léčbu byla dosažena u 96 % pacientů, z toho CR dosáhlo 83 %. Medián PFS nebyl dosažen. Ke zhodnocení významu kombinací chemoterapie (bendamustin, DHAP, ESHAP (etoposid, solumedrol, cytarabin, cisplatina)) s BV chybí zatím dlouhodobé sledování účinnosti a bezpečnosti na větších souborech pacientů.

### Přípravné režimy před podáním autologních kmenových krevetvorných buněk

Nejčastěji používaná vysokodávková chemoterapie před ASCT u HL je BEAM [2,3]. Retrospektivní studie ve skupině 225 pacientů s relabovaným/refrakterním HL porovnávala přípravný režim BEAM s CBV (cyklofosfamid, BCNU, vepepid). Podle tohoto srovnání je účinnější BEAM – 5leté PFS bylo 92 % po BEAM a 73 % po CBV ( $p = 0,002$ ) a 5leté OS bylo 95 % po BEAM a 87 % po CBV ( $p = 0,07$ ) [14].

### Tandemová ASCT

U pacientů s vysokým rizikem relapsu definovaných jako primárně refrakterní nebo s přítomností dvou rizikových faktorů – doba do relapsu < 12 měsíců, klinické stadium III/IV – byla ve francouzské studii fáze II H96 použita tandemová ASCT [15]. Přípravný režim pro první ASCT obsahoval CBV s Mitoxantro-nem nebo BEAM a přípravný režim pro druhou ASCT byl složen z chemoterapie BAM (busulfan, cytarabin, melfalan) nebo TAM (celotělové ozáření, cytarabin, melfalan). Pacienti s jedním rizikovým faktorem ( $n = 95$ ) byli považováni za středně rizikové a byla u nich podána jedna ASCT. Tandemová ASCT oproti jedné ASCT významně zlepšila 5leté OS u vysoce rizikových pacientů ve srovnání s předchozími studiemi (45 vs. 30 %). Na základě studií fáze II je pravděpodobné, že část vysoce rizikových pacientů by mohla mít prospěch z tandemové ASCT.

### Konsolidace po ASCT

Randomizovaná studie fáze III AETHERA hodnotila účinnost konsolidační léčby pomocí BV oproti placebo [16]. Do studie bylo zařazeno 329 pacientů s HL po ASCT s vysokým rizikem relapsu (refrakterní na 1. linii léčby, nebo časný relaps < 12 měsíců, nebo relaps  $\geq 12$  měsíců v kombinaci s extranodálním postižením). Podmínkou studie byla ORR na záchranou léčbu před ASCT: CR, PR nebo SD (stabilizace onemocnění). BV byl podán v dávce 1,8 mg/kg i.v. à 3 týdny, do celkového počtu max. 16 dávek. Studie prokázala signifikantně lepší 2leté PFS po BV oproti placebo (63 vs. 51 %, HR 0,55) a 3leté PFS od randomizace (61 vs. 43 %, HR 0,52). Interim analýza OS zatím neprokázala signifikantní rozdíl mezi BV a placebem ( $p = 0,62$ ). Toxická polyneuropatie stupně 3 se vyskytla u 13 % pacientů a po vysazení BV postupně ustoupila v průběhu šesti měsíců. Na základě studie AETHERA byl BV v konsolidaci po ASCT zařazen jako léčebný standard v USA u pacientů s primárně refrakterním HL a u pacientů s relapsem do 12 měsíců od ukončení 1. linie léčby.

O použití konsolidační radioterapie u pacientů s HL po ASCT je poměrně málo informací v literatuře, navíc jde většinou o retrospektivní data. V retrospektivní analýze 194 pacientů s HL, kteří byli autologně transplantováni v letech 2000–2009 v ČR, relativně vysoký počet – 24 (45 %) z 53 pacientů ozářených buď před nebo po ASCT – následně relaboval [4]. Na základě výše uvedených výsledků nelze jednoznačně potvrdit účinnost radioterapie v této indikaci.

### Léčba relapsu po ASCT

V relapsu po ASCT je prognóza pacientů nepříznivá s mediánem OS 12–25 měsíců. Na základě analýzy dat za období let 2000–2009 byl v ČR medián OS 70 pacientů s relapsem po ASCT 16,9 měsíce [4].

V relapsu HL po ASCT studie fáze I a II potvrdily účinnost BV v dávce 1,8 mg/kg i.v. à 3 týdny do celkového počtu 16 cyklů – regrese tumoru byla dosažena u 94 % pacientů, ORR byla 75 %, z toho 34 % dosáhlo CR [17,18]. Pětileté OS bylo 41 % (95% CI 31–51 %) a medián OS byl

40,5 měsíce. U pacientů, kteří dosáhli CR ( $n = 34$ ), medián OS nebyl dosažen. Pacienti v PR ( $n = 39$ ) měli medián OS 39,4 měsíce a u pacientů s SD ( $n = 28$ ) byl medián OS 18,3 měsíce. Na základě výše uvedených studií FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) schválily BV pro léčbu relapsu HL po ASCT nebo po selhání nejméně dvou linií polychemoterapie u pacientů nevhodných k ASCT. V opakovaném relapsu HL po ASCT je jednou z možností léčby zopakovat léčbu BV, pokud pacient odpověděl na BV při předchozím relapsu. Při opakovaném použití BV je ORR 60 % (CR 30 %) [19].

Pacienti rezistentní na BV mají velmi špatnou prognózu a jejich nadějí jsou nově vyvinuté látky. Jsou to především protilátky blokující PD-1 – nivolumab a pembrolizumab. Nivolumab je humánní IgG4 monoklonální protilátka, která se váže na cílový protein nazývaný receptor programovaného zániku nádorové buňky (PD-1), který dokáže vypnout aktivitu T lymfocytů.

Nivolumab ve studii fáze I/II prokázal vysokou účinnost u 23 předléčených pacientů, z nichž většina relabovala po BV – ORR 87 % (17 % CR), PFS po 24 týdnech bylo 86 % [20]. Pembrolizumab (humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka blokující PD-1) dosahuje ORR 65 % (CR 16 %) [21]. V mediánu sledování 9,7 měsíce medián trvání odpovědi nebyl dosažen. Kromě anti-PD-1 protilátek se zkoušely i jiné léky, jejichž účinnost je nižší.

### Alogenní transplantace kmenových buněk

V relapsu po ASCT se pro navození remise standardně používá BV a tuto léčbu je možné taky použít na překlenutí („bridge“) k alogenní transplantaci kmenových buněk [22]. Zatím není jasné, zda je u všech pacientů, kteří dosáhnou CR na léčbě BV, nutná alogenní transplantace. Pokud je rozhodnuto o indikaci k alogenní transplantaci, je doporučeno pacienta alogenně transplantovat co nejdříve – to znamená, jakmile dosáhne odpovědi, nejlépe CR. Podle metaanalýzy 42 studií s alogenní transplantací bylo 1-, 2- a 3leté přežití bez relapsu (relapse-free survival – RFS) 77, 50 a 31 %

**Záchranná léčba – 2krát DHAP (ICE):**

- KR (PET Deauville 1–3) → BEAM + ASCT ± ISRT  
    po ASCT možno zvážit dle rizikových faktorů konsolidaci BV\*
  - PR + SD (PET Deauville 4, PMR, NMR) → ± 2. linie chemoterapie (IGEV, GVD)  
    → BEAM + ASCT ± ISRT, dle rizikových faktorů konsolidace BV\*  
    → nebo tandem ASCT\*\*
  - progrese (PET Deauville 5) → 2. linie záchranné chemoterapie (IGEV, GVD)
- ↓                                  ↓
- BEAM + ASCT ± RT ← KR, PR, SD                                  progrese → BV
- dle rizikových faktorů konsolidace BV\*

- Relaps/progrese po ASCT** BV (min. 4–max. 16 cyklů)  
KR po ukončení BV → observace  
KR, PR → RIC alogenní transplantace kmenových buněk\*\*  
SD, progrese → nové léky/kombinace (nivolumab, pembrolizumab)

\* Zatím EMA neschválila jako konsolidaci po ASCT.

\*\* Není standard, ale experimentální léčba.

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid, DHAP – dexametazon, cytarabin, cisplatina, BEAM – BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan, ISRT – involved site radiation therapy, BV – brentuximab vedotin, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace onemocnění, PMR – parciální metabolická odpověď, NMR – bez metabolické odpovědi, IGEV – ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison, GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný lipozomální doxorubicin, RIC – alogenní transplantace kmenových buněk s redukovanou intenzitou

### Schéma 1. Doporučený postup léčby relabovaného/refrakterního klasického HL u mladších pacientů (do 60–65 let) vhodných k ASCT.

a 1-, 2- a 3leté OS 83, 68 a 50 % [23]. Po roku 2000 se celková úmrtnost bez ohledu na přítomnost relapsu snížila o 5–10 % a RFS a OS se zvýšily o 15–29 %, i když po alogenní transplantaci nadále není dosaženo plateau v OS. Alogenní transplantace bez předchozí ASCT a kombinace ASCT s následnou alogenní transplantací je nadále považována za experimentální postup.

#### Závěr

Doporučený postup u pacientů s relabovaným HL, kteří jsou schopni podstoupit vysokodávkovanou léčbu s následnou ASCT ve věku do 60 nebo do 65 let v dobré celkové kondici bez komorbidit, je uveden na schématu 1.

U starších pacientů, kteří relabují po 1. linii léčby, je vhodné podat ve 2. linii další chemoterapeutický režim (např. gemcitabin s dexametazonem nebo COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)), případně při lokalizovaném relapsu je možné indikovat radioterapii. V případě relapsu nebo v progresi po 2. linii léčby je doporučeno aplikovat BV do celkového počtu 16 cyklů dle tolerance a toxicity.

Zavedení PET/CT vyšetření před ASCT jako prognostického faktoru a současné použití nových léků (např. BV, nivolumab a pembrolizumab) představují významné milníky v terapeutickém přístupu u pacientů s relabovaným nebo refrakterním HL. Tyto postupy dále pomáhají zlepšit celkovou prognózu a kvalitu života těchto pacientů.

#### Literatura

1. Rancea M, von Tresckow B, Monsef I et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92(1): 1–10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.04.003.
2. Linch DC, Winfield D, Goldstone A et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–1054.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–2071.
4. Móciková H, Pytlík R, Ráida L et al. Léčba pacientů s relabovaným/refrakterním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 121–125.
5. Móciková H, Sýkorová A, Štěpánková P et al. Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 424–428. doi: 10.14735/amko2014424.

6. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al. Risk factors and a prognostic score for progression free survival after treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (rrHL). *Proc ASH* 2015; abstr. 1978.
7. Moskowitz CH, Matar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(7): 1665–1670. doi: 10.1182/blood-2011-10-388058.
8. Josting A, Franklin J, May M 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(1): 221–230.
9. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(1): 35–41.
10. Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5074–5080. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5771.
11. Chen RW, Palmer J, Martin P et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory HL prior to AHCT. *Proc ASH* 2014; abstr. 501.
12. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 284–292. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
13. LaCasce A, Bociek RG, Matos J et al. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. *Proc ASH* 2014; abstr. 293.

14. William BM, Loberiza FR Jr, Whalen V et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(4): 417–423. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.009.
15. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5980–5987. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5887.
16. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
17. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1812–1821. doi: 10.1056/NEJMoa1002965.
18. Younes A, Gopal AK, Smith SE 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(18): 2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
19. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.
20. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
21. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: safety, efficacy, and biomarker assessment. *Proc ASH* 2015; abstr. 584.
22. Chen R, Palmer JM, Thomas SH et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(26): 6379–6381. doi: 10.1182/blood-2012-03-418673.
23. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4): 521–528. doi: 10.1038/bmt.2015.332.

Plnou verzi článku

**Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu –  
doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom**

naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).