

# 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

Móciková 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, 3rd 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 Móciková, 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



pacienti s nízkým rizikem (bez rizikových faktorů) mají pravděpodobnost 5letého PFS 72 % (95% CI 64–80), u pacientů s intermediárním rizikem (1–2 rizikové faktory) je 5leté PFS 53 % (95% CI 47–59) a u pacientů s vysokým rizikem (3–4 rizikové faktory) je 5leté PFS 23 % (95% CI 9–36).

### Záchranné režimy v relapsu HL před vysokodávkovanou léčbou a ASCT

V relapsu HL se používá velké spektrum záchranných chemoterapeutických režimů (např. ICE, DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina), GDP (gemcitabin, dexametazon, cisplatina), IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison), GND (gemcitabin, vinorelbin (navelbin), ICE/intenzifikované ICE/GVD, BeGeV (bendamustin, gemcitabin, vinorelbin)). Tyto režimy dosahují ORR od 60 % do 85 %. Jednotný standardní režim nebyl zatím stanoven (tab. 2) [7,9,11–15,16]. Problémem studií s těmito režimy chemoterapie byl malý počet prognosticky různorodých pacientů – primárně refrakterních a relabovaných s různým počtem prognostických faktorů. Intenzitu záchranné léčby limituje hlavně hematologická toxicita, často se vyskytují i další toxicity, např. gastrointestinální (DHAP, DEXA-BEAM (dexametazon a BEAM)) nebo neurologické (intenzifikované ICE, IGEV). Není jasný optimální počet cyklů záchranné léčby. Obvykle se ale podávají 2–3 cykly, protože není doložena účinnost přidání dalších cyklů stejné chemoterapie. V praxi je doporučeno podávání záchranného režimu, se kterým má pracoviště nejvíce zkušeností.

O intenzifikaci záchranného režimu s cílem zvýšení ORR před ASCT se snažila německá skupina GHSG ve studii HDR2 [17]. V této studii fáze III byl v obou ramenech podáván záchranný režim – dva cykly DHAP a následně v experimentálním ramenu B se pokračovalo se sekvenčními vysokými dávkami cyklofosfamid, metotrexátu a etoposidu. Přidání této sekvenční chemoterapie (před BEAM (BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) a ASCT) bylo spojeno s vyšším počtem nežádoucích účinků a nezlepšilo prognózu relabovaného/refrakterního HL – mezi rameny

Tab. 2. Záchranné režimy chemoterapie v relapsu HL před ASCT.

Léčba	Počet pacientů	Celková odpověď (%)	Kompletní remise (%)	Reference
ICE	65	88	65	Moskowitz et al [7]
DHAP	102	88	21	Josting et al [11]
IGEV	91	81	54	Santoro et al [12]
GDP	23	69	17	Baetz et al [13]
GND	90	70	19	Bartlett et al [14]
ICE/aICE, GVD	97	neuveдено	60 (ICE), 52 (GVD)	Moskowitz et al [9]
BeGeV	59	83	73	Santoro et al [15]
BVB	48	96	83	LaCasce et al [20]

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, (a)ICE – (intenzifikované) ifosfamid, karboplatina, etoposid, DHAP – dexametazon, cytarabin, cisplatina, IGEV – ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison, GDP – gemcitabin, dexametazon, cisplatina, GV(N)D – gemcitabin, vinorelbin (navelbin), pegylovaný liposomální doxorubicin, BeGeV – bendamustin, gemcitabin, vinorelbin, BVB – brentuximab vedotin, bendamustin

nebyl významný rozdíl v přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) ( $p = 0,56$ ) a v OS ( $p = 0,82$ ).

U pacientů, kteří zůstávají FDG-PET pozitivní po dvou cyklech záchranné léčby (např. ICE nebo zvýšeného – augmentovaného ICE), je doporučeno podat druhý záchranný režim, např. GVD, viz výše kapitola Prognostické faktory v relapsu HL [9].

Bendamustin hydrochlorid je bifunkční mechloretaminový derivát, který nemá přímý vztah k tradičním alkylačním látkám. Moskowitzová et al použila bendamustin 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. den 1, 2 a 4 týdny u 36 relabovaných/refrakterních pacientů s HL, kteří nebyli vhodní k ASCT nebo u kterých ASCT selhala [18]. Vyhodnoceno bylo 34 pacientů – ORR byla 53 % vč. 12 CR (33 %) a 19 % PR, medián trvání ORR byl 5 měsíců. Podání samotného bendamustinu nebo v kombinaci s jinými léky u relabovaného/refrakterního HL podléhá schválení příslušným revizním lékařem pojišťovny.

Kombinaci BeGeV (bendamustin s gemcitabinem a vinorelbínem) použili Santoro et al ve studii fáze II u 59 pacientů s relabovaným/refrakterním HL [15]. Po podání čtyř cyklů (à 3 týdny) byla ORR 83 % s vysokým počtem CR 73 %, ale 2leté celkové PFS bylo pouze 51 %

a OS 69 %. Pacienti, kteří dosáhli ORR (CR nebo PR) po režimu BeGeV, měli 2letý OS 86 % oproti těm, u kterých BeGeV selhal, a 2letý OS byl 0 %;  $p < 0,001$ . Celkem 43 pacientů (88 %) podstoupilo ASCT.

Brentuximab vedotin (BV) je CD30-specifická chimerická monoklonální protilátka konjugovaná s vysoce toxickým antimitotickým inhibitorem tubulinu – monometyl auristatinem E (MMAE). Chen et al použili BV u 37 pacientů s relabovaným/refrakterním HL v prospektivní studii fáze II jako první záchrannou léčbu v dávce 1,8 mg/kg i.v. à 3 týdny (do celkového počtu čtyř cyklů) [19]. ORR byla 69 %, z toho bylo 35 % CR. U pacientů, kteří nedosáhli po dvou cyklech BV CR, byla dávka BV zvýšena na 2,4 mg/kg, ale toto zvýšení dávky nevedlo ke konverzi z PR do CR. Pacienti, kteří nedosáhli CR po dvou cyklech BV, jsou ve vysokém riziku progresu HL. Tato studie potvrdila účinnost a dobrou toleranci BV v 1. linii záchranné léčby. Podání BV neovlivnilo negativně mobilizaci kmenových buněk krvetvorby ani přihojení štěpu. BV samotný (17 pacientů) nebo s přidáním chemoterapie (15 pacientů) umožnil provedení ASCT v prvním relapsu HL (32 pacientů) a provedení ASCT u jednoho pacienta. Použití BV v 1. linii záchranné léčby u relabovaných/refrak-

terních HL podléhá schválení revizním lékařem pojišťovny.

U pacientů s relapsem HL zejména v časném klinickém stadiu není vždy nutné použít agresivní chemoterapii, která má kumulativní toxické účinky. Proto Moskowitzová et al podala ve studii fáze II dva cykly intenzifikovaného BV (1,2 mg/kg i.v. den 1, 8, 15 a 28 dní) v 1. linii záchranné léčby u 45 relabovaných/refrakterních HL [20]. Následující léčba byla upravena podle výsledku restagingového FDG-PET vyšetření – 12 pacientů s negativním FDG-PET (Deauville skóre < 3) následně podstoupilo vysokodávkovanou léčbu s ASCT a 32 pacientů s přetrvávající FDG-PET pozitivitou bylo léčeno dvěma cykly intenzifikovaného ICE a pak vysokodávkovanou léčbou s ASCT. Z těchto 32 pacientů 22 dosáhlo FDG-PET negativní CR po dvou cyklech. Dvouleté EFS bylo 92 % ve skupině s FDG-PET negativitou po dvou cyklech BV, 91 % v FDG-PET negativní skupině po BV/intenzifikovaného ICE, 46 % ve skupině, která zůstala FDG-PET pozitivní po BV/intenzifikovaného ICE.

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 – do celkového počtu max. šest cyklů léčby a tři týdny použila La Casce ve studii fáze I/II u 48 pacientů s relabovaným/refrakterním HL (tab. 2) [16]. Kdykoliv po druhém cyklu léčby bylo možné použít ASCT. Po ASCT pacienti dostávali konsolidaci BV v monoterapii až do celkového počtu 16 cyklů. ORR na léčbu byla dosažena u 46 ze 48 pacientů (96 %), z toho CR dosáhlo 40 (83 %) a PR šest pacientů (13 %). Většina CR (34/40) byla dosažena již po druhém cyklu BVB. Medián PFS nebyl dosažen, u čtyř pacientů onemocnění progredovalo a jeden pacient zemřel.

Kombinace BV s chemoterapií DHAP (NCT02280993) a BV s ESHAP (NCT02243436) se zkouší ve studiích fáze I/II v relapsu po 1. linii léčby u relabovaného/refrakterního HL [21]. Ke zhodnocení významu výše uvedených kombinací chemoterapie s BV chybí zatím dlouhodobé sledování účinnosti a bezpečnosti na větších souborech pacientů a randomizované studie, které by porovnály jejich účinnost oproti dosud používaným chemoterapeutickým režimům.

### Přípravné režimy před podáním autologních kmenových krvetvorných buněk

Nejčastěji používaná vysokodávkovaná chemoterapie před ASCT u HL je BEAM [2,3]. Retrospektivní studie ve skupině 225 pacientů s relabovaným/refrakterním HL porovnála 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 ( $p = 0,07$ ). Obdobné výsledky po 10 letech sledování potvrdily vyšší účinnost BEAM oproti CBV [22].

Zkoušel se i nový režim s gemcitabinem v kombinaci s busulfanem a melfalanem (Gem-Bu-Mel), který byl na základě multivariantní analýzy účinnější ve studii s 84 pacienty s primárně refrakterním nebo s vysoce rizikovým relabovaným HL oproti režimu Bu-Mel (39 pacientů) a BEAM (57 pacientů) – HR pro EFS byl 2,3;  $p = 0,0008$  a HR pro OS byl 2,7;  $p = 0,0005$  [23].

Režim Bu-Mel-Thiotepa použitý u 60 pacientů byl na základě retrospektivní analýzy účinnější než jiné přípravné režimy, které byly podány celkem 40 pacientům – 5letý OS 73 vs. 44 % ( $p = 0,05$ ) a 5leté PFS 66 vs. 37 % ( $p = 0,03$ ) [24]. Režimy s kombinací busulfanu a melfalanu jsou ale spojeny se závažnou mukozitidou zažívacího traktu.

### Tandemová ASCT

U pacientů s vysokým rizikem relapsu ( $n = 150$ ) definovaných jako primárně refrakterní nebo s přítomností dvou rizikových faktorů – TTR < 12 měsíců, klinické stadium III/IV, byla ve francouzské studii fáze II H96 použita tandemová ASCT [25]. 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 studii (45 vs. 30 %).

Po 10letém sledování u středně rizikových pacientů je doba do druhého relapsu 64 % a OS 70 %, i když výsledky u vysoce rizikových pacientů jsou nadále horší oproti pacientům se středním rizikem – doba do druhého relapsu 41 % a OS 47 % [26].

Devillier et al v retrospektivní studii u 111 pacientů zjistili, že výsledek FDG-PET avidity před ASCT je významnější prognostický faktor než přítomnost klasických klinických rizikových faktorů. Tandemová ASCT u FDG-PET pozitivních pacientů zlepšila 5leté PFS z 0 % (jedna ASCT) na 43 % (tandemová ASCT);  $p = 0,034$  [27].

Ve studii fáze II skupiny SWOG u 89 primárně refrakterních HL nebo v relapsu < 12 měsíců byla zvolena tandemová ASCT. Po „involved field“ radioterapii 25 Gy cílené na „bulk“ > 5 cm byl podán melfalan v dávce 150 mg/m<sup>2</sup> + ASCT a před druhou ASCT byl použit etoposid 60 mg/kg, cyklofosfamid 100 mg/kg a buď celotělové ozáření, nebo BCNU 15 mg/kg. Interval mezi oběma ASCT byl 28–60 dní. Dvouleté PFS bylo 63 % a 2leté OS 91 % [28]. Z výše uvedených 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 [29]. 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 ≥ 12 měsíců v kombinaci s extranodálním postižením). Podmínkou studie byla odpověď na záchrannou léčbu před ASCT – CR, PR nebo SD (stabilizace onemocnění). Progredující pacienti po záchranné léčbě nebyli do studie zařazeni. BV byl podán v dávce 1,8 mg/kg i.v. a 3 týdny, do celkového počtu max. 16 dávek. Konsolidace byla zahájena časně – 30–45 dní po ASCT, kdy je předpokládán objem reziduální nádorové masy nejmenší. Medián podaných dávek BV/placeba ve studii byl 15. 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).

Všechny podskupiny pacientů vč. demografických faktorů, stratifikačních faktorů, charakteristik pacientů, počtu rizikových faktorů měly prospěch z konsolidační léčby BV. Interim analýza OS zatím neprokázala signifikantní rozdíl mezi BV a placebem ( $p = 0,62$ ). OS bylo sekundárním cílem, proto ani statistická síla studie Aethera nebyla zaměřená na zlepšení OS. Tolerance konsolidační léčby BV byla přijatelná. Toxická polyneuropatie stupně 3 se vyskytla u 13 % pacientů a po vysazení BV postupně ustoupila v průběhu šesti měsíců. Sekundární nádory se vyskytly v obou ramenech léčby (pět v ramenu s BV a dvou v ramenu s placebem) a byly spojeny s vyšším věkem pacientů. 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. Kahn et al použili IF RT (involved field radiation therapy) u 92 pacientů s vysokým rizikem relapsu. Radioterapie snížila riziko progresu v ozářených místech, ale byla nedostatečná pro kontrolu velké nádorové masy [30]. Biswas et al v retrospektivní studii se 62 pacienty zjistili jen marginální benefit z konsolidační IF RT po ASCT na další prognózu pacientů [31]. V retrospektivní analýze 194 pacientů s HL, kteří byli autologně transplantováni v letech 2000–2009 v ČR, tři nemocní (1,5 %) absolvovali radioterapii před ASCT a 50 (25,8 %) pacientů po ASCT [4]. Relativně vysoký počet 24 (45 %) z 53 pacientů ozářených buď před, nebo po ASCT následně relaboval. Na základě výše uvedených výsledků nelze jednoznačně potvrdit účinnost radioterapie v této indikaci. Pro definitivní hodnocení významu radioterapie v konsolidaci po ASCT je nutná prospektivní studie.

### 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 (45 pacientů) a II (102 pacientů) 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 [32,33]. Pětileté OS bylo 41 % (95% CI 31–51 %) a medián OS byl 40,5 měsíce [34]. 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. Medián PFS u všech pacientů byl 9,3 měsíce, ale u pacientů v CR nebyl dosažen. Toxicita byla přijatelná – převážně stupně 1–2 a zahrnovala únavu, vysoké teploty, průjem, pocit na zvracení, neutropenii a polyneuropatii. 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. Poškození jater a těžká renální insuficience u pacientů s HL snižují hladinu BV a zvyšují hladinu monometyl auriastatinu E [35]. Kombinace BV s bendamustinem se zkouší ve studii fáze I/II u 41 pacientů s relapsem HL po ASCT nebo u předléčených pacientů nevhodných k ASCT (NCT 01657331) [36] s dosažením ORR 67 % (CR 19 %). 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 %) [37].

Pacienti rezistentní na BV mají velmi špatnou prognózu a jejich nadějí jsou nově vyvinuté látky [38]. 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 tím, že se naváže na PD-1, blokuje aktivitu receptoru PD-1 a tím mu zabrání v likvidaci funkce T lymfocytů. Aktivita T lymfocytů proti nádorovým buňkám u HL se tak zvyšuje.

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 % (NCT01592370) [39]. Účinnost pembrolizumabu (humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka blokující PD-1) byla hodnocena v kohortě 31 pacientů s relabovaným/refrakterním HL v multicentrické multikohortové studii fáze Ib (NCT01953692) – ORR 65 % (16 % CR) [40]. V mediánu sledování 9,7 měsíce medián trvání ORR nebyl dosažen. Vzhledem k nízké toxicitě, vysokému počtu ORR, ale relativně nízkému počtu CR se jeví jako výhodné kombinovat anti-PD-1 protilátky s jinými léky – např. nivolumab s BV, případně současně s ipilimumabem (monoklonální protilátka namířená proti antigenu CTLA-4). Kromě anti-PD-1 protilátek se zkoušely i jiné léky, jejichž účinnost je nižší a jsou shrnuty v tab. 3 [41–45].

### Alogenní transplantace kmenových buněk

V relapsu po ASCT se pro navození remise (CR nebo PR) standardně používá BV, jak již bylo uvedeno výše, a tuto léčbu je možné taky použít na překlenutí („bridge“) k alogenní transplantaci kmenových buněk [46,47]. 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. Vyhodnotit ORR na BV se doporučuje po 4, 8, 12 a 16 cyklech. Podle metaanalýzy 42 studií s alogenní transplantací, ve které bylo vyhodnoceno 1 850 pacientů, bylo 1-, 2- a 3leté přežití bez relapsu (relapse-free survival – RFS) 77, 50 a 31 % a 1-, 2- a 3leté OS 83, 68 a 50 % [48]. I přes statistickou různorodost studií pacienti, kteří byli léčeni alogenní transplantací po roku 2000 ve srovnání s léčbou před rokem 2000, měli statisticky lepší 6měsíční ( $p = 0,012$ ) a 1leté OS ( $p = 0,046$ ). Lepší 2leté OS měli i pacienti, kteří dosáhli před alogenní transplantací CR ( $p = 0,047$ ) a 1leté RFS ( $p = 0,016$ ). 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

Tab. 3. Nové léky v léčbě relabovaného/refrakterního HL.

Léčba	Fáze studie	Počet pacientů	Celková odpověď (%)	Kompletní remise (%)	Reference
brentuximab vedotin	II	102	75	34	Younes et al [33]
brentuximab vedotin – opakovaná léčba	II	21	60	30	Bartlett et al [37]
nivolumab	I/II	23	87	17	Ansell et al [39]
pembrolizumab	Ib	31	65	16	Armand et al [40]
everolimus	II	19	47	1 pacient	Johnston et al [41]
panobinostat	II	129	27	4	Younes et al [42]
mocetinostat	II	51	25–35	–	Younes et al [43]
lenalidomid	II	36	19	1 pacient	Fehniger et al [44]
vorinostat	II	25	4	0	Kirschbaum et al [45]

**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\*\*
  - progresse (PET Deauville 5) → 2. linie záchranné chemoterapie (IGEV, GVD)
- 

**Relaps/progrese po ASCT**

- BV (min. 4–max. 16 cyklů)
- KR po ukončení BV → observace
- KR, PR → RIC alogenní transplantace kmenových buněk\*\*
- SD, progresse → 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, cisplatin, 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.**

není dosaženo plateau v OS. Bylo publikováno jen málo studií fáze II s malými počty pacientů a s heterogenními přípravnými režimy, ve kterých byla u vysoce rizikových pacientů použita alogenní transplantace kmenových buněk bez předchozí ASCT [49]. Chybí rovněž randomizované studie srovnávající ASCT s alogenní transplantací u refrakterních pacientů s HL. Proto je alo-

genní transplantace bez předchozí ASCT a kombinace ASCT s následnou alogenní transplantací 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 současně použití nových léků (např. BV, nivolumab a pembrolizumab) představují významné milníky v terapeutickém přístupu u pacientů s relabováním nebo refrakterním HL. Tyto postupy dále pomáhají zlepšit celkovou prognózu a kvalitu života těchto pacientů.

## Literatura

- 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.
- 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.
- Schmitz N, Pfister 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.
- Móčíková H, Pytlík R, Raida L et al. Léčba pacientů s relabováním/refrakterním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 121–125.
- Móčíková H, Sýkorová A, Štěpánková P et al. Léčba a prognóza pacientů s relabováním nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 424–428. doi: 10.14735/amko2014424.
- Brückelmann PJ, Müller H, Casasnova 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.
- Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97(3): 616–623.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol* 2010; 148(6): 890–897. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
- Moskowitz CH, Matasar 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.
- Satwani P, Ahn KW, Carreras J et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(11): 1416–1423. doi: 10.1038/bmt.2015.177.
- 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.
- 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.
- Baetz T, Belch A, Couban S et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003; 14(12): 1762–1767.
- Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 1071–1079.
- Santoro A, Mazza R, Pulsoni A et al. Remarkable clinical efficacy, stem cell mobilization activity and good toxicity profile of the novel BeGeV regimen (bendamustine, gemcitabine and vinorelbine) used as salvage therapy prior to autologous stem cell transplant for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Proc ASH* 2015; abstr. 581.
- 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.
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 456–460. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- 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.
- 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.
- LaCasce A, Bociek RG, Matous 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.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S et al. Evaluation of the regimen brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients: preliminary results of a phase I-II trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Proc ASH* 2015; abstr. 582.
- 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.
- Nieto Y, Popat U, Anderlini P et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3): 410–417. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.029.
- Bains T, Chen AI, Lemieux A et al. Improved outcome with busulfan, melphalan and thiotepa conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplant for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(3): 583–587. doi: 10.3109/10428194.2013.806659.
- 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.
- Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016; 101(4): 474–481. doi: 10.3324/haematol.2015.136408.
- Devillier R, Coso D, Castagna L et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica* 2012; 97(7): 1073–1079. doi: 10.3324/haematol.2011.056051.
- Smith EP, Li H, Friedberg JW et al. SWOG S0410/BMT CT N 0703: a phase II trial of tandem autologous stem cell transplantation (AHCT) for patients with primary progressive or recurrent Hodgkin lymphoma (HL). *Proc ASH* 2014; abstr. 676.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Massi 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.
- Kahn S, Flowers C, Xu Z et al. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 175–180. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.010.
- Biswas T, Culakova E, Friedberg JW et al. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. *Radiation Oncol* 2012; 103(3): 367–372. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.031.
- 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.
- 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.
- Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival data demonstrating durable responses from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Proc ASH* 2015; abstr. 2736.
- Zhao B, Chen R, O'Connor OA et al. Brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies and hepatic or renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(3): 696–705. doi: 10.1111/bcp.12988.
- Sawas A, Connors JM, Kuruvilla JG et al. The combination of brentuximab vedotin (BV) and bendamustine (B) demonstrates marked activity in heavily treated patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL): results of an international multi center phase I/II experience. *Proc ASH* 2015; abstr. 582.
- 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.
- Cheah CY, Chihara D, Horowitz S et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1317–1323.
- 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.
- Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: safety, effi-

cacy, and biomarker assessment. Proc ASH 2015; abstr. 584.

41. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85(5): 320–324. doi: 10.1002/ajh.21664.
42. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2197–2203. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1350.
43. Younes A, Oki Y, Bociek RG et al. Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1222–1228. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70265-0.
44. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118(19): 5119–5125. doi: 10.1182/blood-2011-07-362475.
45. Kirschbaum MH, Goldman BH, Zain JM et al. A phase 2 study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0517. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(2): 259–262. doi: 10.3109/10428194.2011.608448.
46. 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.
47. Gibb A, Jones C, Bloor A et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013; 98(4): 611–614. doi: 10.3324/haematol.2012.069393.
48. 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.
49. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 943–951.