

Pokročilá stadia klasického Hodgkinova lymfomu – možnosti první linie léčby

Advanced stages of classical Hodgkin lymphoma – first-line treatment options

Móčíková H.

Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: První linií terapie lze vyléčit 80 % pacientů v pokročilém stadiu klasického Hodgkinova lymfomu. Obvyklé možnosti léčby zahrnují chemoterapii ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), nebo eskalovaný BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison). Podle výsledku interim pozitronové emisní tomografie lze upravit intenzitu léčby, a tím ovlivnit léčebné výsledky a toxicitu léčby. **Cíl:** Přehledový článek přináší aktuální možnosti konvenční chemoterapie a použití kombinace chemoterapie s brentuximab vedotinem a inhibitory PD-1 v první linii léčby.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – chemoterapie – brentuximab vedotin – nivolumab – pembrolizumab

Summary

Background: Advanced stages of classical Hodgkin lymphoma can be cured by the first-line treatment in 80% of patients. Conventional treatment options include ABVD chemotherapy (doxorubicin bleomycin, vinblastine, dacarbazine) or escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) are commonly used in advanced stages. The result of interim positron emission tomography allows adjustment of the treatment intensity during chemotherapy and this approach can affect the treatment results and toxicity. **Purpose:** This review summarizes current options of conventional chemotherapy and implementation of brentuximab vedotin and PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy into the first-line treatment.

Key words

Hodgkin lymphoma – chemotherapy – brentuximab vedotin – nivolumab – pembrolizumab

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Heidi Móčíková, Ph.D.
Hematologická klinika
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha 10

Obdrženo/Submitted: 16. 5. 2021

Přijato/Accepted: 11. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko2021450

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) představuje pouze 0,5 % všech malignit. Incidence v ČR je 280 případů ročně. Medián věku v době diagnózy je 43 let. Podle údajů z českého registru HL žije 93 % z aktuálně sledovaných 2 200 pacientů. Klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí dva typy HL: 95 % tvoří klasický HL a 5 % nodulárně lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL). Klasický HL je B-buněčný lymfom, který je charakterizován přítomností nádorových Hodgkinových a Reedové-Sternbergových (HRS) buněk, které exprimují znaky CD30 a CD15 (exprese CD20 a CD45 není přítomná). V postižené lymfatické uzlině se HRS buňky vyskytují jen v 0,5–1 %. Jsou obklopeny „zánětlivým pozadím“, které tvoří různé mononukleární buňky, nejčetnější jsou T lymfocyty [1]. Podle histologického nálezu a imunohistochemie se klasický HL dělí do čtyř podtypů: nodulární skleróza, smíšená buněčnost, HL s lymfocytární deplecí a HL bohatý na lymfocyty. Rozsah postižení lymfomem v době diagnózy určují klinická stadia (I–IV). Pro stratifikaci léčby se používají rizikové faktory. Pro stadia I a II je to masivní mediastinální tumor (poměr mediastina k hrudníku nad 1/3), extranodální postižení, vysoká sedimentace (> 50 mm/h bez B symptomů a > 30 mm/h při výskytu B symptomů) a počet postižených uzlinových lokalizací > 3. U pokročilého HL (stadia III a IV) je definováno 7 rizikových faktorů (věk ≥ 45 let, mužské pohlaví, klinické stadium IV, leukocytóza ≥ 15 × 10⁹/l, lymfocytopenie < 0,6 × 10⁹/l nebo relativní počet lymfocytů < 8 %, hypoalbuminémie < 40 g/l, hemoglobin < 105 g/l), které ovlivňují prognózu pacientů [2]. Stejně jako pacienti s pokročilým stadiem se léčí pacienti ve stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, dále i pacienti s velkou nádorovou masou nad 10 cm.

Chemoterapie ABVD je finančně náročná, aplikuje se ambulantně. Je ale zatížena vyšším výskytem relapsů ve srovnání s chemoterapií eskalovaným režimem BEACOPP. Tato intenzivní léčba je spojená s vyšší akutní a pozdní toxicitou a lze ji podle doporučení Ně-

mecké studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group – GHSG) podávat pouze pacientům do 60 let, vždy je ale nutné zhodnotit biologický stav vč. komorbidit pacienta. Dlouhodobě přežívá vysoký podíl mladých pacientů. Do popředí se dostávají pozdní následky léčby, které zvyšují morbiditu a mortalitu vyléčených pacientů. Jsou to zejména kardiovaskulární onemocnění a sekundární nádory. Cílem moderní léčby je zachovat výborné výsledky léčby a maximálně omezit výskyt dlouhodobých toxicit. Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií (PET/CT) umožňuje upravit intenzitu léčby v jejím průběhu, a tak ovlivnit její účinnost a toxicitu. Přidání brentuximab vedotinu nebo inhibitorů PD-1 (programmed cell death 1) v kombinaci s chemoterapií potenciálně umožňuje zvýšení účinnosti chemoterapie s tolerovatelnou toxicitou.

Léčba upravená dle PET po dvou cyklech chemoterapie u pokročilých stadií HL

PET provedená po dvou cyklech ABVD nebo eskalovaného režimu BEACOPP dokumentuje citlivost tumoru a rychlost odpovědi na léčbu. Odlišuje pacienty s lepší prognózou, u kterých je možno podat méně intenzivní léčbu nebo snížit počet cyklů chemoterapie, od vysoce rizikových pacientů, u nichž je nutné aplikovat intenzivnější léčbu.

Úprava léčby po dvou cyklech ABVD

Studie RATHL s 1 107 pacienty léčbu zahajovala dvěma cykly ABVD. U pacientů PET-2 pozitivních (Deauville skóre 4–5) dále léčbu intenzifikovala na čtyři cykly eskalovaného BEACOPP nebo šest cyklů BEACOPP14. V případě PET-2 negativity (Deauville skóre 1–3) pacienti pokračovali buď čtyřmi cykly ABVD, nebo čtyřmi cykly AVD. Vynechání bleomycinu v režimu AVD u PET-2 negativních snížilo plicní toxicitu. Tříleté přežití bez progresse/relapsu (progression-free survival – PFS) u PET-2 negativních pacientů bylo ve skupině ABVD 85,7 % (95% CI 82,1–88,6 %) a ve skupině AVD 84,4 % (95% CI 80,7–87,5 %). Relabovalo 15 % pacientů (původní předpoklad byl 5 %). Tříleté celkové přežití (overall survi-

val – OS) bylo srovnatelné mezi skupinou ABVD 97,2 % (95% CI 95,1–98,4%) a skupinou AVD 97,6 % (95% CI 95,6–98,7 %) [3]. U 172 pacientů s PET-2 pozitivním nálezem i přes intenzifikaci léčby na BEACOPP bylo 3leté PFS pouze 67,5 % a 3leté OS 87,8 %.

Studie SWOG S0816 (NCT00822120) randomizovala celkem 358 pacientů s pokročilým stadiem po dvou cyklech ABVD podle výsledků PET-2: u PET-2 negativních (Deauville skóre ≤ 3) pacienti pokračovali dalšími čtyřmi cykly ABVD (82 % pacientů) a PET-2 pozitivní (Deauville skóre >3) pacienti pokračovali šesti cykly eskalovaného režimu BEACOPP (18 % pacientů). Tato studie také zaznamenala vyšší podíl progresí po první linii léčby oproti očekávaným výsledkům. V mediánu sledování 5,9 let až 25 % PET-2 negativních pacientů progredovalo: 5leté PFS bylo 74 % a 5leté OS 94 % [4].

Úprava léčby po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP

Do studie HD18 studijní skupiny GHSG bylo zařazeno celkem 1 945 pacientů v pokročilém stadiu HL. Z Hematologické kliniky FN Královské Vinohrady v Praze bylo do této studie zařazeno 34 pacientů. Při hodnocení odpovědi po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP se GHSG řídila Luganskou klasifikací z roku 2014, která ve snaze nepodléčit pacienty doporučovala ve studiích s deeskalací léčby interpretovat Deauville skóre 3 jako nedostatečnou odpověď a pacienti byli léčeni obdobně jako s Deauville skóre 4–5. Po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP bylo vyhodnoceno 434 s PET-2 pozitivním nálezem (Deauville skóre 3–5); z nich 217 pacientů pokračovalo ve standardní léčbě eskalovaným BEACOPP (do celkového počtu osm, resp. šest cyklů) a u 217 pacientů byl k eskalovanému BEACOPP (do celkového počtu osm, resp. šest cyklů) přidán rituximab [5,6]. Přidání rituximabu nezlepšilo 5leté PFS 87,7 % (95% CI 83,1–92,4) oproti ramenu bez rituximabu 89,9 % (95% CI 85,7–94,1), p = 0,46 [7]. V této studii bylo 5leté PFS u PET-2 pozitivních pacientů výrazně lepší oproti očekávaným výsledkům. PET vyšetření po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP neumí odlišit s dostatečnou citli-

vostí vysoce rizikové pacienty v kontextu této vysoce účinné léčby. Pětileté OS bylo v ramenu s eskalovaným BEACOPP 96,4 % (95% CI 93,8–99,0) a v ramenu s přidáním rituximabem 93,9 % (95% CI 90,6–97,3; log-rank $p = 0,25$) [6]. Pacienti s PET-2 negativním nálezem (Deauville skóre 1–2) byli randomizováni buď do osmi nebo šesti cyklů eskalovaného BEACOPP (504 pacientů), nebo do experimentálního ramene se čtyřmi cykly eskalovaného BEACOPP. Pětileté PFS bylo ve standardním ramenu 91,2 % (95% CI 88,4–93,9) oproti experimentálnímu ramenu 93,0 % (95% CI 90,6–95,4); rozdíl nebyl signifikantní (1,9 %) [7]. V experimentálním ramenu se vyskytlo méně závažných infekcí a ostatních orgánových toxicit. Tříleté OS bylo ve standardním ramenu 97,5 % (95% CI 95,2–99,7) a v experimentálním ramenu 98,8 % (95% CI 97,2–100,0; $p = 0,53$) [6]. Významný pokles toxicity v 5letém OS byl více patrný u čtyř cyklů ve srovnání s osmi cykly (98,1 vs. 95,3 %; $p = 0,0038$) a méně vyjádřený oproti šesti cyklům. Úmrtí po osmi cyklech eskalovaného BEACOPP na akutní toxicitu nebo na sekundární leukemii / myelodysplastický syndrom byla odpovědná za rozdíl v OS. PET-2 negativita umožnila snížení počtu cyklů z osmi, resp. šesti cyklů na čtyři cykly eskalovaného BEACOPP bez ztráty kontroly nad lymfomem a s nižší toxicitou [7].

Studie AHL 2011 (NCT01358747) u pokročilých stadií HL srovnávala standardní léčbu šesti cykly eskalovaného BEACOPP s experimentálním ramenem, ve kterém byla léčba upravena po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP dle PET-2: pacienti s PET-2 pozitivitou pokračovali čtyřmi cykly eskalovaného BEACOPP a PET-2 negativní byli dále léčeni čtyřmi cykly ABVD [8]. Pokud po čtyřech cyklech chemoterapie byli pacienti PET-4 pozitivní, byli dále léčeni záchrannou léčbou. Do analýzy bylo zahrnuto 769 pacientů. Medián sledování byl 5,6 roku. V této studii strategie deeskalace léčby po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP na čtyři cykly ABVD nebyly horší výsledky oproti standardním šesti cyklům eskalovaného BEACOPP: 5leté PFS bylo ve standardním ramenu 86,2 % (95% CI 81,6–89,8) a ve skupině s úpravou léčby dle interim PET 85,7 % (95% CI 81,4–89,1), HR (ha-

zard ratio) 1,084 (95% CI 0,737–1,596; $p = 0,65$). PET-4 pozitivita identifikuje pacienty s výrazně horší prognózou. Pětileté OS bylo 97,7 % v obou ramenech; $p = 0,53$. Úprava léčby dle PET snižuje riziko infertility a zvyšuje šanci na spontánní otěhotnění.

Brentuximab vedotin v kombinaci s chemoterapií

Brentuximab vedotin (BV) je konjugát chimérické monoklonální protilátky IgG1 anti-CD30 a cytotoxické látky – mikrotubulárního inhibitoru monomethylauristatinu E (MMAE). BV se prostřednictvím protilátky anti-CD30 naváže na nádorovou buňku, která exprimuje antigen CD30 a pomocí endocytózy proniká do buňky, kde se vychytává ve vezikulech lysozomu. MMAE se dále uvolňuje do cytoplazmy a blokuje polymerizaci tubulinu, tím zastavuje G2/M fázi buněčného cyklu a vede k apoptóze nádorové buňky. Svým účinkem je MMAE podobný vinblastinu. MMAE se difuzí dostává ven z buňky a je pohlcen dalšími buňkami, které mají fagocytární aktivitu. Tímto mechanismem navozuje apoptózu dalších (nenádorových) buněk v mikroprostředí nádoru.

Brentuximab vedotin v kombinaci s ABVD nebo AVD

Studie fáze I testovala kombinaci ABVD s BV (0,6, 0,9, a 1,2 mg/kg) podanou ve dvoutýdenních intervalech. Vzhledem k plicní toxicitě byl později vynechán bleomycin a 26 pacientů bylo léčeno dávkou BV 1,2 mg/kg v kombinaci s AVD [9]. Pětileté PFS bylo v ramenu BV+AVD 92 % a v ramenu BV+ABVD 79 % [10].

Otevřená multicentrická randomizovaná studie fáze III ECHELON-1 pro pokročilá stadia HL srovnávala šest cyklů chemoterapie ABVD s experimentálním ramenem se šesti cykly BV+AVD (brentuximab vedotin 1,2 mg/kg) [11,12]. Do studie bylo zařazeno celkem 1 334 pacientů, z toho v ramenu BV+AVD bylo 664 nemocných. V ČR se studie zúčastnilo 23 nemocných, 12 z nich bylo randomizováno do ramene BV+AVD. PET vyšetření bylo provedeno po 2. cyklu chemoterapie a po ukončení terapie. Sledování pacientů probíhalo čtvrtletně

po dobu 36 měsíců a dále v 6měsíčních intervalech do ukončení studie nebo úmrtí. Primárním cílem bylo modifikované přežití bez progresu (modified progression-free survival – mPFS) podle nezávislého hodnocení. Bylo definované jako doba do progresu, úmrtí z jakékoliv příčiny nebo nedosažení kompletní remise po první linii léčby s další protinádorovou léčbou. Studie ECHELON-1 nebyla zaslepená. Nevýhodou hlavního cíle mPFS s rizikem „bias“ byla možnost přidání další léčby v případě nedosažení kompletní remise (např. radioterapie) [13]. Sekundární cíle zahrnovaly OS, podíl PET-negativních pacientů po dvou cyklech chemoterapie a bezpečnost. V dlouhodobém sledování bylo plánované vyhodnocení mediánu 5letého PFS podle investigátora a podíl sekundárních malignit.

V mediánu sledování 24,9 měsíce progredovalo, zemřelo nebo zahájilo novou léčbu v ramenu BV+AVD 117 nemocných (18 %) a v ramenu ABVD 146 pacientů (22 %). Z hlediska 2letého mPFS podle nezávislého hodnocení (hlavního cíle studie) dosáhlo lepšího výsledku rameno BV+AVD (82,1 %) oproti ramenu ABVD (77,2 %) (HR 0,77; $p = 0,04$). Post-hoc analýza u starších pacientů ≥ 60 let ukázala, že 2leté mPFS byl v obou ramenech srovnatelné (70,3 vs. 71,4 %; HR 1,0; $p = 0,993$), proto u starších pacientů nad 60 let zůstává standardem léčby ABVD. V 2letém sledování bylo v ramenu BV+AVD méně úmrtí (28 případů) oproti ABVD (39 případů). Rozdíl v 2letém OS nebyl signifikantní (HR 0,73; $p = 0,20$). Při dlouhodobém sledování je 5leté PFS nadále signifikantně lepší po kombinaci BV+AVD (82,2 %) ve srovnání s ABVD (75,3 %), HR 0,68; $p = 0,002$ [14]. Kombinace BV+AVD o 33 % snížila nutnost další léčby (chemoterapie i vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby). Léčba BV+AVD byla přínosná u pacientů ve stadiu III (HR 0,59; $p = 0,017$) i ve stadiu IV (HR 0,73; $p = 0,035$), vč. pacientů s mezinárodním prognostickým skóre IPS 4–7 (HR 0,588; $p = 0,012$) a ≥ 1 extranodálním postižením (HR 0,70; $p = 0,018$) [15]. U PET-2 negativních pacientů bylo přežití bez relapsu významně lepší v ramenu BV+AVD (84,9 vs. 78,9 %;

HR 0,66; $p = 0,004$). U PET-2 pozitivních pacientů byl pozorován nesignifikantní trend lepšího PFS v ramenu BV+AVD ve srovnání s ABVD (60,6 vs. 45,9 %; HR 0,7; $p = 0,229$) [14,16]. U PET-2 pozitivních pacientů nejsou výsledky PFS uspokojivé ve srovnání s chemoterapií eskalovaným BEACOPP (studie HD18 prokázala 5leté PFS u PET-2 pozitivních pacientů 89,7%) [6]. Plicní toxicita stupně ≥ 3 byla celkově nízká. Vyšší byla v rameni s ABVD než v rameni s BV+AVD (3 vs. 1 %). Režim BV+AVD je toxičtější než ABVD, s častějším výskytem neutropenie (58 vs. 45 %), hospitalizací (37 vs. 28 %) a periferní neuropatií (67 vs. 43 %). Výskyt neutropenie byl vyšší zejména u pacientů ve věku ≥ 60 let. Použití růstového faktoru stimulačního kolonie granulocytů (granulocyte-colony stimulating factor – G CSF) v primární profylaxi snížilo výskyt neutropenie stupně ≥ 3 (29 vs. 70 %) a febrilní neutropenie (11 vs. 21 %) [17]. V rameni BV+AVD bylo 7 z 9 úmrtí spojeno s neutropenií a dvě s infarktem myokardu. V ramenu ABVD bylo 11 z 13 úmrtí v důsledku plicní toxicity, jedno s kardiopulmonálním selháním a u jednoho pacienta nebyla příčina úmrtí zjištěna. Polyneuropatie se upravila v horizontu 5 let u 84 % pacientů ramene BV+AVD a u 85 % ramene ABVD [14]. Přetrvávající polyneuropatie byla stupně 1–2. V průběhu 5letého sledování se vyskytlo 48 sekundárních nádorů, z toho 19 (2,86 %) v rameni BV+AVD (9 hematologických malignit a 10 solidních tumorů) a 29 (4,32 %) v rameni ABVD (15 hematologických a 14 solidních nádorů) [14]. V roce 2018 Americký úřad pro potraviny a léčiva na základě výsledků studie ECHELON-1 schválil brentuximab vedotin v kombinaci s AVD a v roce 2019 je schválila Evropská léčková agentura pro první linii léčby u pokročilých stadií HL.

Brentuximab vedotin v režimech BRECAPP a BRECADD

Studijní skupina GHSG ve studii fáze II testovala brentuximab vedotin se dvěma modifikovanými režimy eskalovaného BEACOPP v první linii u pokročilého klasického HL ve věku 18–60 let: šest cyklů BRECAPP (brentuximab vedotin, etoposid, doxorubicin cyklofosfamid, prokarbazin

a prednison) srovnávala s šesti cykly BRECADD (brentuximab vedotin, etoposid, doxorubicin cyklofosfamid, dakarbazin a dexametazon) [18]. Podíl kompletních remisí a 18měsíční PFS byl srovnatelný (94 a 95 % po BRECAPP a 88 a 89 % po BRECADD). Vzhledem k výhodnějšímu profilu toxicity byl pro probíhající studii GHSG HD21 fáze III (NCT02661503) zvolen BRECADD, který je srovnáván se standardní léčbou, tj. šesti cykly eskalovaného BEACOPP. Cílem studie je dále snížit toxicitu: pacienti PET-2 negativní jsou léčeni buď čtyřmi cykly BRECADD, nebo eskalovaného BEACOPP. Pacienti PET-2 pozitivní pokračují do celkového počtu šesti cyklů chemoterapie.

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií

Nivolumab je monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor PD-1 a brání interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem této interakce je zrušení zablokování T-buněčné aktivity a proliferace v lymfatické tkáni. Cytotoxické T lymfocyty s obnovou citlivostí ničí nádorové buňky v lymfatické tkáni.

Použití nivolumabu u pokročilých stadií HL umožňuje vynechat bleomycin, a tím omezit výskyt sekundárních toxicit. Studie fáze II CheckMate 205 v kohortě D na skupině 51 pacientů v pokročilém stadiu HL testovala účinnost čtyř dávek nivolumabu (N), po kterých následovalo 12 dávek N+AVD [19]. Celková odpověď byla 84 % (95% CI 71–93), z toho 67 % (95% CI 52–79) dosáhlo kompletní remise, 9měsíční mPFS bylo 92 % a OS 98 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byla neutropenie (49 %) a febrilní neutropenie (10 %). Tato studie byla bezpečná a prokázala účinnost, ale z hlediska účinnosti rozhodně nebyla lepší ve srovnání s aktuálně používanými standardy. V roce 2024 se očekávají výsledky randomizované studie fáze III (NCT03907488), která přímo srovnává šest cyklů nivolumab +AVD se šesti cykly brentuximab vedotin +AVD s předpokládaným nábojem 987 pacientů.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka anti PD-1,

která se váže na receptor PD-1 na T lymfocyty, a tím znemožňuje jeho vazbu s PD-L1/PD-L2. T lymfocyt zůstává aktivní a může zničit nádorovou buňku. Účinnost pembrolizumabu v monoterapii byla potvrzena ve studii fáze II KEYNOTE-087 u relabovaného/refrakterního klasického HL: celková odpověď byla 69 % (95% CI 62,3–75,2) a podíl kompletních remisí byl 22,4 % (95% CI 16,9–28,6) [20].

V multicentrické jednoramenné studii fáze II bylo testováno sekvenční podání pembrolizumabu a AVD u pacientů s klasickým HL v intermediárním (12 pacientů) nebo pokročilém stadiu (18 pacientů) (NCT03226249) [21]. Pacienti byli léčeni třemi cykly pembrolizumabu, po kterých následovalo 4–6 cyklů AVD v závislosti na stadiu a velikosti nádorové masy. Po monoterapii pembrolizumabem dosáhlo 11 pacientů (37 %) kompletní metabolické remise a u dalších 7 z 28 (25 %) pacientů došlo k 90% redukci metabolického objemu nádoru. Všichni pacienti dosáhli kompletní metabolické remise po dvou cyklech AVD a udrželi si odpověď i na konci léčby, radioterapie nebyla indikována. V mediánu sledování 22,5 měsíce se nevykytla progresse nebo úmrtí. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly mírné: zarudnutí kůže stupně 1 (šest pacientů) a reakce na infuzi stupně 2 (čtyři pacienti). Tato studie potvrdila účinnost a bezpečnost podání pembrolizumabu v monoterapii s následnou chemoterapií AVD.

Závěr

Strategie léčby pokročilého HL je stále předmětem diskuzí, zda zahájit léčbu intenzivním eskalovaným BEACOPP, nebo méně intenzivní chemoterapií ABVD. Standardem léčby v ČR je použití 4–6 cyklů eskalovaného režimu BEACOPP u pacientů do 60 let. Využití PET po dvou cyklech chemoterapie umožňuje lépe přizpůsobit léčbu jednotlivým pacientům. Nutné je delší sledování výsledků studií – zejména k vyhodnocení léčebné strategie, s ohledem na časovou toxicitu, fertilitu, sekundární nádory a celkové přežití. Kombinace BV+AVD je účinnější než ABVD, ale toxicita je vyšší. Pokud pacienti po dvou cyklech léčby

BV+AVD zůstanou PET pozitivní, není konsenzus na dalším postupu. Vhodné je další léčbu individualizovat podle rozsahu PET pozitivního nálezu a míry rizika relapsu. Zařazení inhibitorů PD-1 do první linie léčby je nadále předmětem studií a zkušenosti jejich kombinace s chemoterapií jsou zatím omezené.

Literatura

- Mulder TA, Wahlin BE, Österborg A et al. Targeting the immune microenvironment in lymphomas of B-cell origin: from biology to clinical application. *Cancers (Basel)* 2019; 11(7): 915. doi: 10.3390/cancers11070915.
- 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* 1998; 339(21): 1506–1514. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374(25): 2419–2429. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
- Stephens DM, Li H, Schöder H et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019; 134(15): 1238–1246. doi: 10.1182/blood.2019000719.
- Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP escalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 454–463. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30103-1.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C 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* 2017; 390(10114): 2790–2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- Kreissl S, Goergen H, Buehnen I et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e398–e409. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0.
- Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 202–215. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
- Younes A, Connors JM, Park SI et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013; 14(13): 1348–1356. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.
- Connors JM, Ansell SM, Fanale M et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130(11): 1375–1377. doi: 10.1182/blood-2017-05-784678.
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378(4): 331–344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
- Suri A, Mould DR, Song G et al. Population pharmacokinetic modeling and exposure-response assessment for the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma in the phase III ECHELON-1 study. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106(6): 1268–1279. doi: 10.1002/cpt.1530.
- Borchmann P, Fosså A, Długosz-Danecka M et al. The phase 3 study ECHELON-1 evaluating brentuximab vedotin in patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma leaves important questions unanswered. *Hemasphere* 2018; 2(3): e52. doi: 10.1097/H59.0000000000000052.
- Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for patients with previously untreated stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 5-year update of the ECHELON-1 study. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e410–e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.
- Hutchings M, Radford J, Ansell SM et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: a prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. *Hematol Oncol* 2021; 39(2): 185–195. doi: 10.1002/hon.2838.
- Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020; 135(10): 735–742. doi: 10.1182/blood.2019003127.
- Straus DJ, Collins G, Walewski J et al. Primary prophylaxis with G-CSF may improve outcomes in patients with newly diagnosed stage III/IV Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin plus chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(12): 2931–2938. doi: 10.1080/10428194.2020.1791846.
- Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): 1680–1687. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.
- Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019; 37(23): 1997–2007. doi: 10.1200/JCO.19.00315.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(19): 2125–2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
- Allen PB, Savas H, Evens AM et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021; 137(10): 1318–1326. doi: 10.1182/blood.2020007400.