

Výsledky léčby Hodgkinova lymfomu v České republice

Treatment outcomes of Hodgkin lymphoma in the Czech Republic

Móciková H.¹, Michalka J.², Sýkorová A.³, Lukášová M.⁴, Hradská K.⁵, Černá N.⁶, Baranová J.⁶, Marková J.¹, Gahérová L.¹, Maco M.¹, Maule E.², Janíková A.², Štěpánková P.³, Kredátusová A.⁴, Ďuraš J.⁵, Procházka V.⁴, Král Z.², Kozák T.¹ za Českou skupinu Hodgkinův lymfom, z.s.

¹ Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ IV. interní hematologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

⁴ Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

⁶ Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno

Souhrn

Východiska: Cílem analýzy bylo vyhodnocení účinnosti léčby a jejího vlivu na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) zařazených do českého registru HL. **Soubor pacientů a metody:** Do analýzy bylo zařazeno 2 241 hodnotitelných pacientů s klasickým HL (cHL) a 130 pacientů s HL s nodulární lymfocytární predominancí (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – NLPHL), kteří byli léčeni v letech 2000–2024. Medián věku při diagnóze cHL byl 37 let a u NLPHL 42 let. **Výsledky:** Nejčastějším režimem u pacientů v časných a intermediálních stadiích byl režim ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s radioterapií (RT), navíc u pacientů ve věku < 60 let v intermediálních stadiích byly použity dva cykly eskalovaného režimu BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) v kombinaci s dvěma cykly ABVD a RT. V pokročilém stadiu byl u pacientů ve věku < 60 let nejčastěji použit eskalovaný režim BEACOPP (4–8 cyklů) a u pacientů ve věku ≥ 60 let režim ABVD (6–8 cyklů). U pacientů s NLPHL byla použita dle klinického stadia samostatná RT nebo kombinace rituximabu s chemoterapií +/-RT. U pacientů s cHL ve věku < 60 let bylo 10leté přežití bez progresse (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) v iniciálních stadiích 91,5 % a 94,2 %, v intermediálních stadiích 91,0 % a 96,6 % a v pokročilých stadiích 83,9 % a 92,6 %. U cHL ve věku ≥ 60 let bylo 10leté PFS a OS v iniciálních stadiích 67,0 % a 74,2 %, v intermediálních stadiích 36,4 % a 45,7 %, v pokročilých stadiích 41,6 % a 52,0 %. U NLPHL bylo 10leté PFS a OS 77,5 % a 95,8 %. **Závěr:** Podle dat z registru je prognóza HL výborná u pacientů ve věku < 60 let – 10letého OS dosahuje více než 90 % pacientů. Ve věku ≥ 60 let je medián přežití kolem 10 let. Zavedení checkpoint inhibitorů a brentuximab vedotinu do 1. linie léčby dále zlepši účinnost a sníží toxicitu léčby.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – ABVD – BEACOPP

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

The authors declare that 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.



doc. MUDr. Heidi Móćiková, Ph.D.
Hematologická klinika FN KV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: heidi.mocikova@fnkv.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2025
Přijato/Accepted: 30. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko202645

Summary

Background: The aim of this analysis was to assess the efficacy of treatment and its impact on prognosis of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) enrolled in the Czech HL Registry. **Patients and methods:** Overall 2,241 patients with classical HL (cHL) and 130 patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) treated between 2000 and 2024 were analyzed. Median age at diagnosis was 37 years in cHL and 42 years in NLPHL. **Results:** The most common chemotherapy regimen in early and intermediate stages was ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in combination with radiotherapy (RT). Moreover, two cycles of escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) combined with two cycles of ABVD and RT were used in patients aged < 60 years in intermediate stages. The most common therapy in advanced stages was escalated BEACOPP (4–8 cycles) in patients aged < 60 years and ABVD (6–8 cycles) in patients aged ≥ 60 years. Patients with NLPHL were treated with RT alone or with combination of rituximab and chemotherapy or with a combination of RT based on clinical stages. The 10-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with cHL aged < 60 years were: in early stages 91.5% and 94.2%, in intermediate stages 91.0% and 96.6% and in advanced stages 83.9% and 92.6%, respectively. The 10-year PFS and OS in cHL ≥ 60 years were: in early stages 67.0% and 74.2%, in intermediate stages 36.4% and 45.7%, in advanced stages 41.6% and 52.0%, respectively. The 10-year PFS and OS in NLPHL patients were 77.5% and 95.8%. **Conclusion:** Based on the data from the Czech HL Registry, the prognosis of HL patients aged < 60 years is excellent: the 10-year OS is achieved in more than 90% of cases. Median OS of patients aged ≥ 60 years is 10 years. Implementation of checkpoint inhibitors or brentuximab vedotin into the first-line treatment will further improve its efficacy and reduce the toxicity.

Key words

Hodgkin lymphoma – ABVD – BEACOPP

Úvod

Registr Hodgkinova lymfomu prospektivně sbírá a vyhodnocuje prognostické faktory a léčbu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) v České republice (ČR). Do registru jsou zahrnuta data z pěti center v ČR (Hematologická klinika FN Královské Vinohrady Praha, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Interní hematologická klinika FN Hradec Králové, Hematoonkologická klinika FN Olomouc a Klinika hematoonkologie FN Ostrava), která jsou vedena v databázi Institutu biostatistiky a analýz, s.r.o. Cílem této analýzy bylo vyhodnocení účinnosti léčby a její vliv na dlouhodobé přežití pacientů s HL. V současnosti se zkoumá význam cirkulující nádorové DNA pro biologii cHL a NLPHL při diagnóze a v relapsu, dále pro sledování minimální reziduální nemoci v průběhu léčby a po léčbě. K úspěšné léčbě HL v ČR významně přispěla spolupráce s Německou studijní skupinou Hodgkinova lymfomu (German Hodgkin Study Group – GHSG), která umožnila aktivní zapojení hematologických klinik z Prahy a z Brna do mezinárodních randomizovaných studií GHSG fáze III. Proto i léčba všech klinických stadií byla vedena převážně podle výsledků klinických studií GHSG.

Pacienti a metody

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí v registru Hodgkinova

lymfomu včetně sběru dat a statistických analýz, který byl schválen multicentrickou etickou komisí ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v Praze. Tato analýza byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Histologické nálezy byly potvrzeny čtením v referenčních ústavech patologie ČR. Z celkového počtu 2 800 pacientů bylo do analýzy zařazeno 2 241 pacientů s cHL (80,0 %) a 130 pacientů s NLPHL (4,6 %) s vyplněnými formuláři, kteří byli léčeni v letech 2000–2024. Medián věku při diagnóze byl 37 let (rozmezí 18–91) u cHL a 42 let (rozmezí 18–76) u NLPHL.

Standardní diagnostický postup zahrnoval fyzikální a laboratorní vyšetření, pozitronovou emisní tomografii v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) nebo samostatně CT krku, hrudníku, břicha a malé pánve. V rámci určení klinického stadia po zavedení PET/CT se od roku 2014 upustilo od rutinního vyšetření kostní dřeně [1]. Charakteristiky pacientů cHL a NLPHL jsou uvedeny v tab. 1 a 2.

Do iniciálních stadií byli zařazeni pacienti v klinickém stadiu I nebo II bez rizikových faktorů. Do intermediárních stadií byli zařazeni pacienti v klinickém stadiu I nebo II s rizikovými faktory: masivní mediastinální tumor (> třetina průměru hrudníku) nebo extranodální postižení, postižení ≥ tří oblastí lymfatických uzlin, vysoká sedimentace

(> 30 mm/h s B symptomy, > 50 mm/h bez B symptomů). Výjimku tvořili pacienti v klinickém stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, dále pacienti s nádorovou masou o velikosti ≥ 10 cm, kteří byli zařazeni do pokročilých stadií. Pacienti v klinickém stadiu III nebo IV byli zařazeni do pokročilých stadií. Mezinárodní prognostické skóre (IPS) pro pacienty v pokročilém stadiu III a IV je uvedeno v tab. 1.

Odpověď na léčbu (kompletní remise, parciální remise, stabilní nemoc, progres) byla hodnocena po ukončení léčby podle Chesonových kritérií z let 1999, 2007 a od roku 2014 podle Luganské klasifikace [1–3].

Přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) bylo definováno jako časový interval od data zahájení 1. linie léčby do data relapsu/progresu nebo data úmrtí z jakékoliv příčiny. Celkové přežití (overall survival – OS) bylo hodnoceno od data diagnózy do data posledního sledování nebo do úmrtí z jakékoliv příčiny. Křivky přežití byly odhadnuty Kaplan-Meierovou metodou a porovnání mezi podskupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu.

Výsledky

První linie léčby

Medián sledování pacientů s cHL byl 146 měsíců. Podle registru HL v ČR v le-

tech 2000–2024 bylo celkem 272 pacientů léčeno pro iniciační stadia cHL, z toho 221 pacientů ve věku < 60 let a 51 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1a,b. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 91,5 % (95% interval spolehlivosti (IS) 87,1–96,0) a ve věku ≥ 60 let 67,0 % (95% IS 52,5–85,6) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 94,2 % (95% IS 90,2–98,4) a ve věku ≥ 60 let 74,2 % (95% IS 60,4–91,3) (graf 3a).

Pro intermediární stadia cHL s výjimkou stadia IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením bylo ve výše uvedeném období léčeno 515 pacientů ve věku < 60 let a 62 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1c,d. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 91,0 % (95% IS 88,2–93,9) a ve věku ≥ 60 let 36,4 % (95% IS 22,1–60,0) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 96,6 % (95% IS 94,7–98,6) a ve věku ≥ 60 let 45,7 % (95% IS 29,5–70,6) (graf 3a).

Pro pokročilá stadia cHL (stadia IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, stadia III a IV) bylo ve výše uvedeném období léčeno 902 pacientů ve věku < 60 let a 239 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1e–g. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 83,9 % (95% IS 81,1–86,8) a ve věku ≥ 60 let 41,6 % (95% IS 33,0–52,4) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 92,6 % (95% IS 90,5–94,8) a ve věku ≥ 60 let 52,0 % (95% IS 43,0–63,0) (graf 3a). PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo signifikantně delší po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD či kombinaci ($p = 0,011$) (graf 2b). Rovněž bylo signifikantně delší OS u pacientů ve věku < 60 let po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD ($p < 0,001$) (graf 3b).

Medián sledování u pacientů s NLPHL byl 7,9 roku. Ze 130 pacientů s NLPHL bylo léčeno 118 pacientů RT nebo kombinací chemoterapie s rituximabem +/- RT, u dalších 12 pacientů ne-

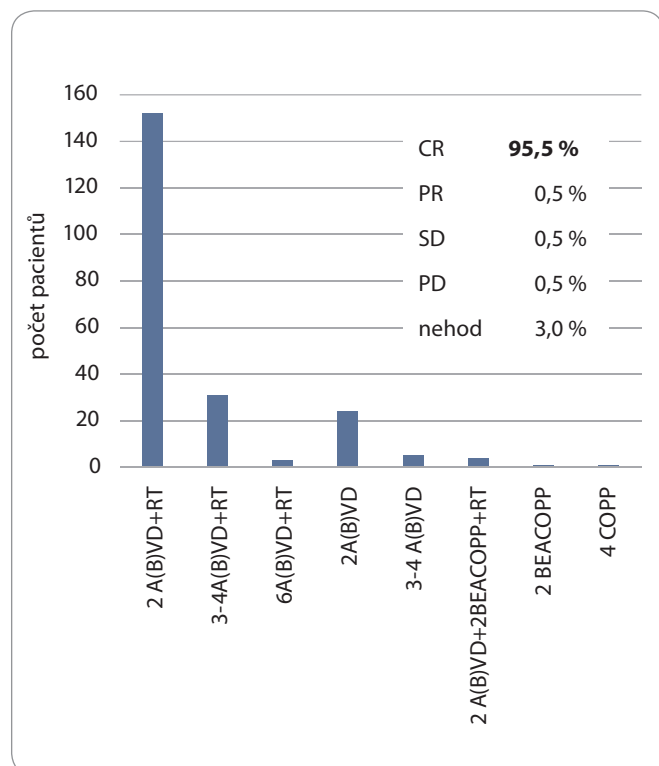
Tab. 1. Charakteristika pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem.

Charakteristika	n = 2 241 (%)	
muži/ženy	1 163/1 078 (51,9/48,1)	
věk při diagnóze, medián (rozmezí), roky	37 (18–91)	
< 60 let	1 860 (83,0)	
≥ 60 let	381 (17,0)	
histologický podtyp		
nodulární skleróza	1 309 (58,4)	
smíšená buněčnost	678 (30,3)	
podtyp bohatý na lymfocyty	88 (3,9)	
podtyp s lymfocytární deplecí	19 (0,8)	
podtyp blíže neurčen	147 (6,6)	
klinické stadium dle German Hodgkin Study Group	< 60 let	≥ 60 let
iniciační (I a II) bez rizikových faktorů*	221 (11,9)	902 (48,5)
intermediární (I a II) s rizikovými faktory*	51 (13,4)	239 (62,7)
pokročilé IIB s MMT a/nebo s EN, III a IV	515 (27,7)	222 (11,9)
neznámo	62 (16,3)	29 (7,6)
masivní mediastinální tumor nebo „bulky“ masa ≥ 10 cm		
ano	345 (15,4)	
ne	1 673 (74,7)	
neznámo	223 (10,0)	
B symptomy		
ano	1 257 (56,1)	
ne	966 (43,1)	
neznámo	18 (0,8)	
IPS** (klinická stadia III a IV)	1 058	
0–1	247 (23,3)	
2–3	500 (47,3)	
4–7	311 (29,4)	

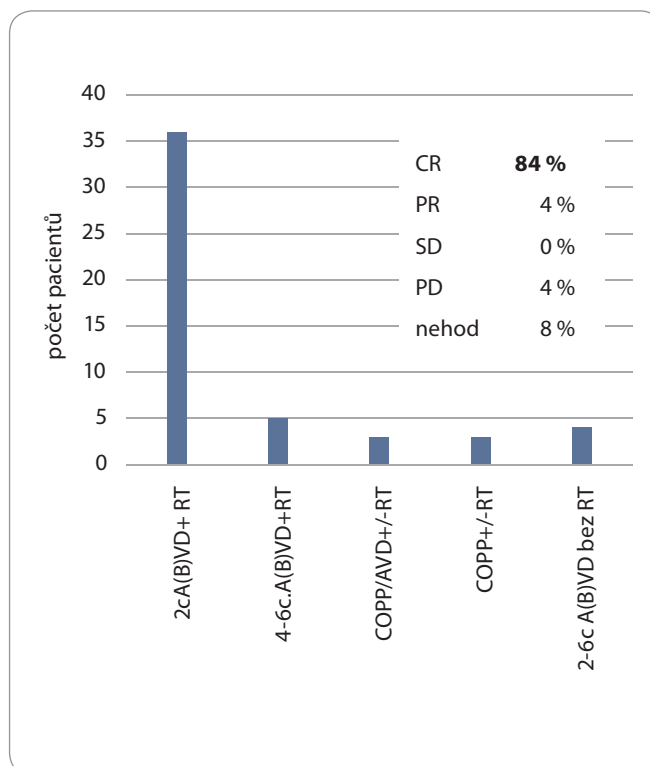
*rizikové faktory: masivní mediastinální tumor (MMT) > 1/3 průměru hrudníku nebo mediastinální masa > 10 cm, extranodální postižení (EN), FW > 50 mm/h (bez B symptomů) nebo FW > 30 mm/h (s B symptomy); **Mezinárodní prognostické skóre (IPS): albumin v séru < 40 g/l, Hb < 105 g/l, mužské pohlaví, klinické stadium IV, věk > 45 let, leukocyty > $15 \times 10^9/l$, lymfocyty < $0,6 \times 10^9/l$ nebo < 8 % z leukocytů

Tab. 2. Charakteristika pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predominancí.

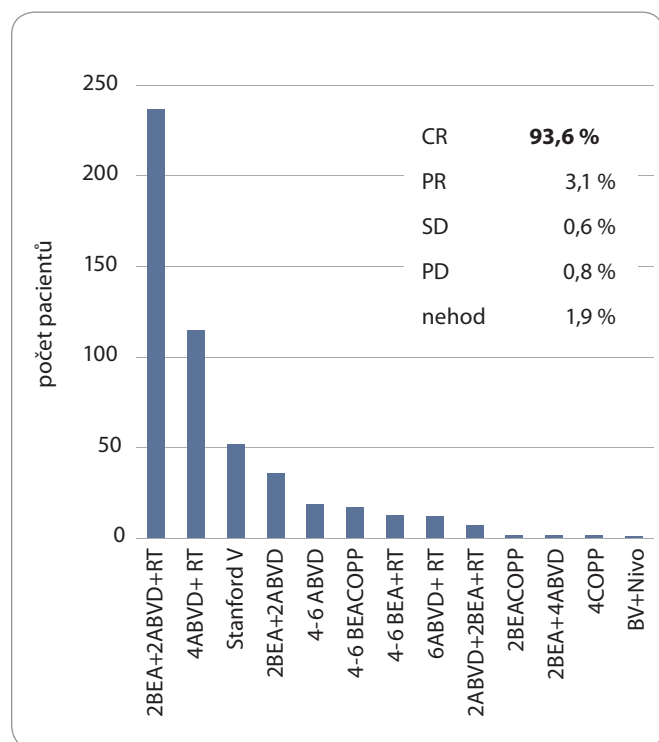
Charakteristika	n = 130 (%)
muži/ženy	90/40 (69,2/30,8)
věk, medián (rozmezí) roky	42 (18–76)
klinické stadium	
I	35 (26,9)
II	42 (32,3)
III	37 (28,5)
IV	11 (8,5)
neznámo	5 (3,8)



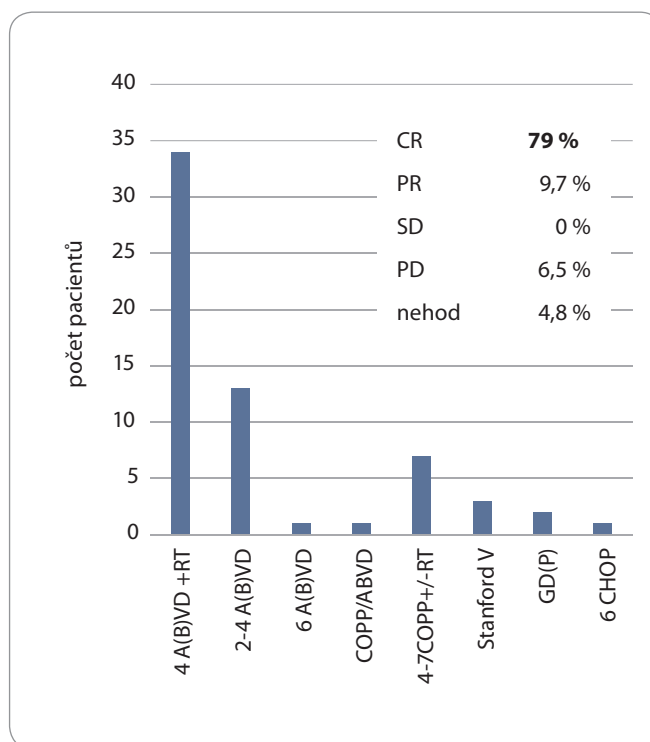
Graf 1a. Iniciální stadia – léčba pacientů ve věku < 60 let (n = 221).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



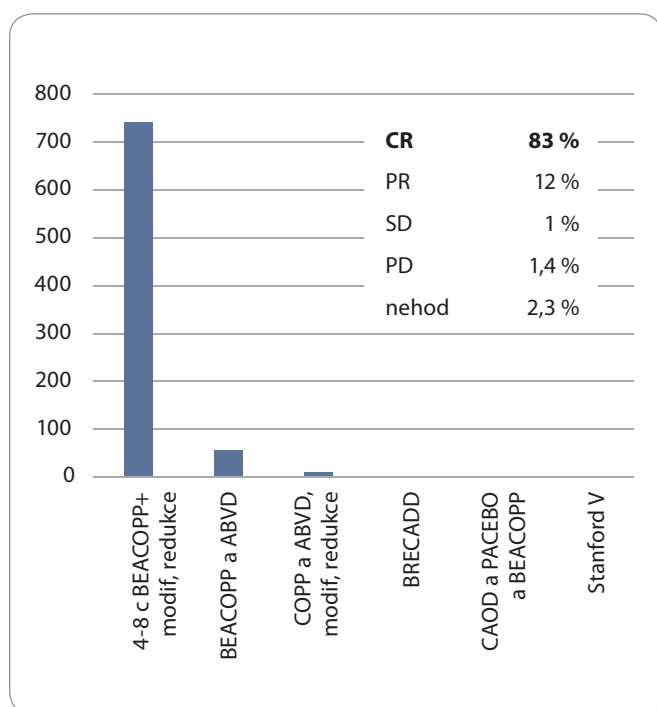
Graf 1b. Iniciální stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let (n = 51).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



Graf 1c. Intermediární stadia – léčba pacientů ve věku < 60 let (n = 515).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc

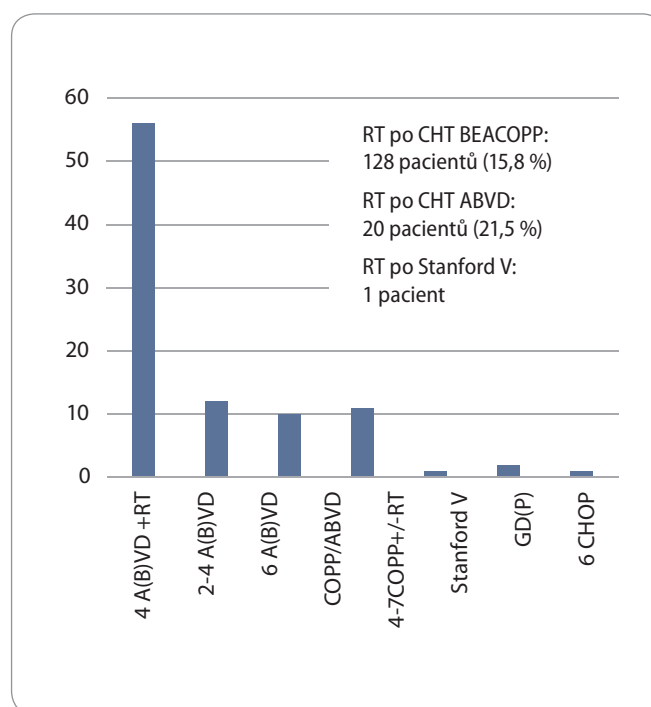


Graf 1d. Intermediární stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let (n = 62).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



Graf 1e. Pokročilá stadia – BEACOPPesk.+ modifikace a kombinace a jiné (n = 809 pacientů ve věku < 60 let).

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



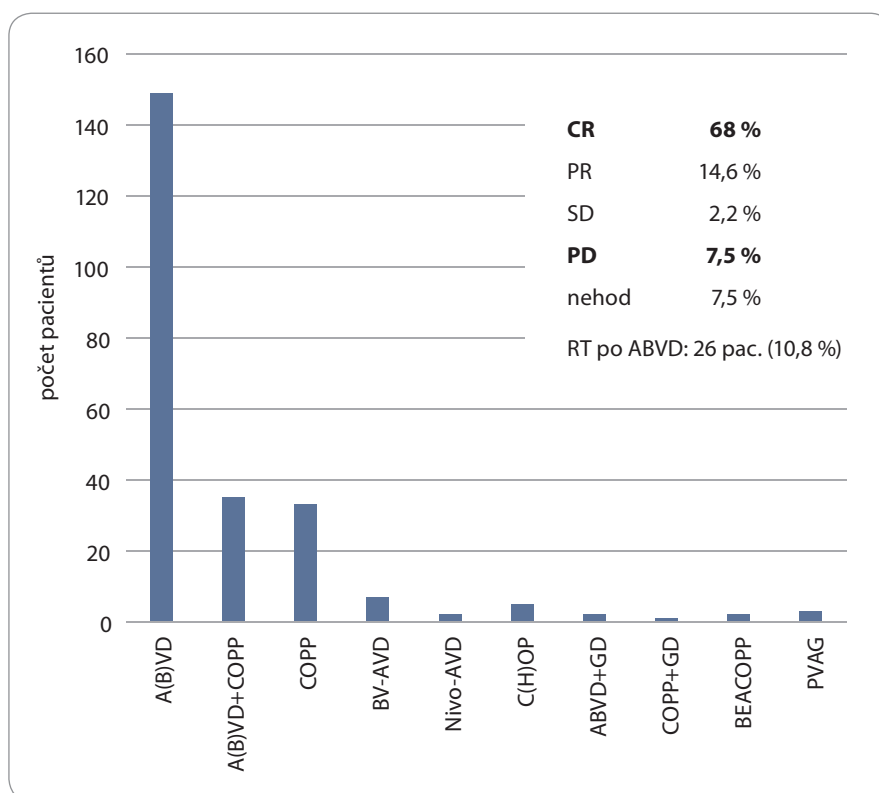
Graf 1f. Pokročilá stadia – ABVD + modifikace a kombinace (n = 93 pacientů ve věku ≥ 60 let).

CHT – chemoterapie, RT – radioterapie

byla léčba zadána do registru HL. Způsob léčby a odpověď na léčbu u NLPHL jsou uvedeny v grafu 4. Z hlediska prognózy bylo vyhodnoceno celkem 110 pacientů. Pětileté a 10leté PFS bylo 84,2 % (95% IS 76,9–92,2) a 77,5 % (95% IS 68,4–87,7). Pětileté a 10leté OS bylo 98,2 % (95% IS 95,7–100,0) a 95,8 % (95% IS 91,8–100,0).

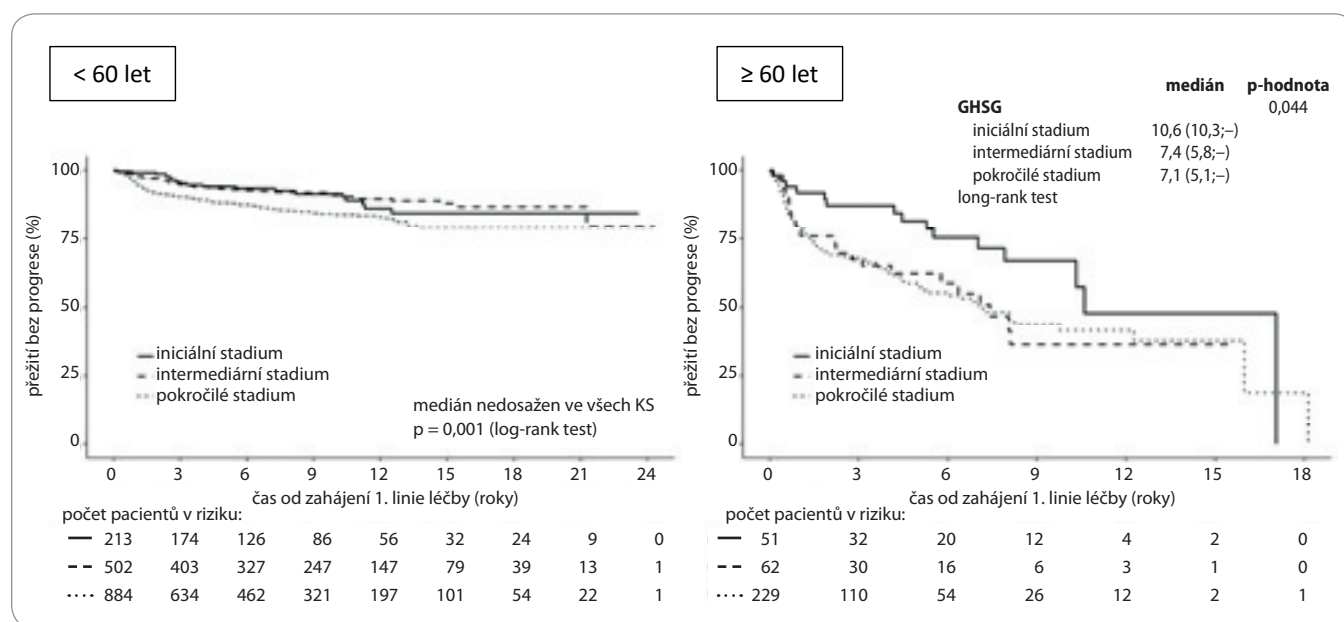
Léčba relapsu

Medián sledování u relabovaných pacientů od data relapsu byl 7,6 roku. Podle dat v registru HL bylo v období od 2000 do 2023 vyhodnoceno 268 pacientů s relapsem HL, z nich 233 bylo ve věku ≤ 65 let a 35 pacientů ve věku > 65 let. Medián OS u pacientů ve věku ≤ 65 let nebyl dosažen, 5leté OS bylo 75,2 % (95 % IS 69,4–81,6), naproti tomu signifikantně kratší bylo přežití u pacientů ve věku > 65 let: medián OS byl 1,3 roku (95 % IS 0,9–nedosaženo; $p < 0,001$) a 5leté OS bylo 24,6 % (95 % IS 11,5–52,5). Z 233 pacientů ve věku ≤ 65 let bylo léčeno vysokodávkovou chemoterapií s následnou auto-logní transplantací kmenových buněk



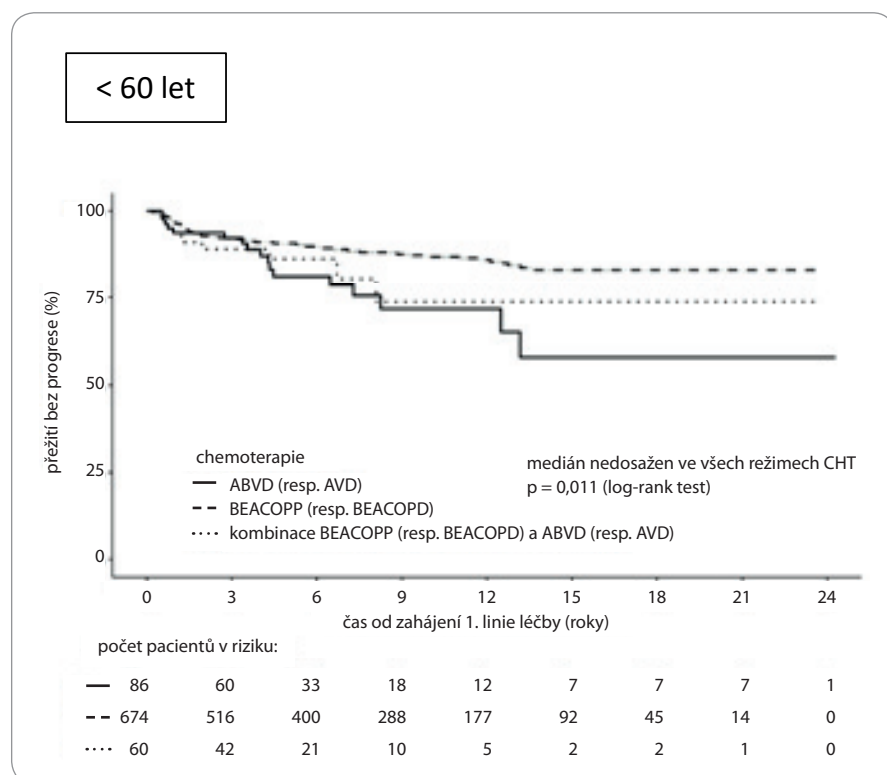
Graf 1g. Pokročilá stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let.

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, RT – radioterapie, SD – stabilní nemoc



Graf 2a. Klasický Hodgkinův lymfom – PFS dle věku a klinického stadia. Analýza z let 2000–2024 (n = 2 241).

GHSG – German Hodgkin Study Group, KS – klinické stadium



Graf 2b. Pokročilé stadium klasického Hodgkinova lymfomu u pacientů ve věku < 60 let – přežití bez progresu dle chemoterapie v 1. linii. Analýza z let 2000–2024.

CHT – chemoterapie

(autologous stem cell transplant – ASCT) 131 (56 %) pacientů. Pětileté OS od data relapsu je významně lepší u pacientů ve věku ≤ 65 let, kteří dostali

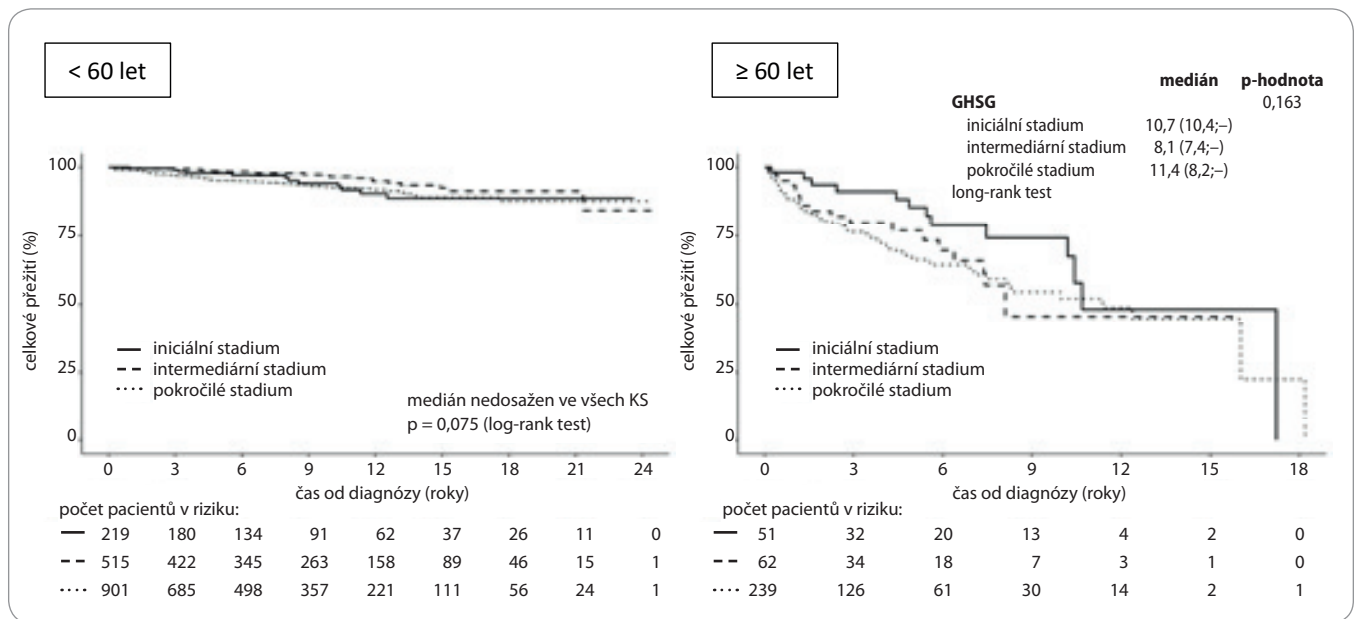
ASCT, oproti těm, kteří ASCT nepodstoupili: 82,7 % (95% IS 75,7–90,4) vs. 65,8 % (95% IS 56,6–76,5), p = 0,008; hazard ratio (HR) 1,96 (95% IS 1,18–3,28).

Nivolumab byl podán v relapsu cHL u 44 pacientů, charakteristiky pacientů a odpovědi na léčbu uvádí tab. 3. Medián sledování od zahájení nivolumabu byl 38,6 měsíce. Medián, 2leté a 5leté PFS byly 13,5 měsíce, 30,5 % a 5,7 % (graf 5). Medián, 2leté a 5leté OS byly 58,8 měsíce, 77,4 % a 37,5 % (graf 5).

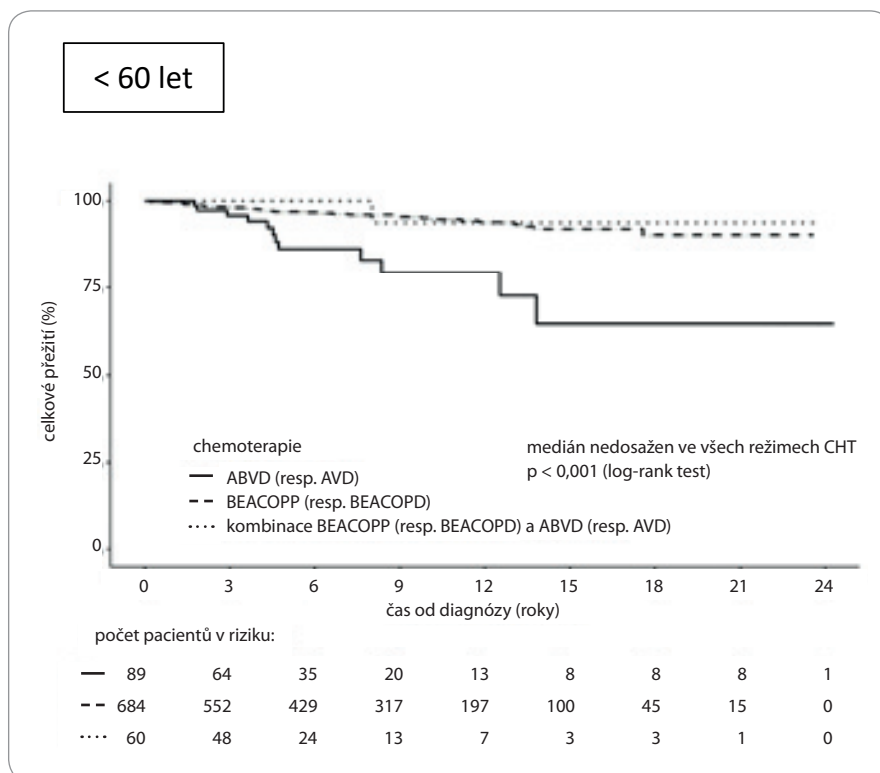
Pembrolizumab byl podán v relapsu cHL u 48 pacientů, charakteristiky pacientů a odpovědi na léčbu uvádí tab. 4. Medián sledování od zahájení léčby pembrolizumabem byl 11,5 měsíce. Medián, 2leté a 5leté PFS byly 16,5 měsíce, 33,5 % a 26,8 % (graf 6). Dvouleté a 5leté OS byly 83,3 % a 77,3 %, mediánu nebylo dosaženo (graf 6).

Diskuze

Desetileté výsledky PFS a OS v našem souboru pacientů v iniciálním stadiu ve věku < 60 let jsou srovnatelné s výsledky studie pro iniciální stadia GHSG HD10: 87,2 % a 94,1 % [4,5]. Desetileté PFS a OS u našich pacientů z registru HL ve věku ≥ 60 let byly horší, což odpovídá obecně horší prognóze starších pacientů s nutností redukce chemoterapie vzhledem ke komorbiditám. Z analýzy studií GHSG HD10 a HD13 pro iniciální stadia vyplynulo, že u starších pacientů je nutné vysadit bleomycin po dvou cyklech ABVD, aby se zabránilo



Graf 3a. Klasický Hodgkinův lymfom – celkové přežití dle věku a klinického stadia. Analýza z let 2000–2024 (n = 2 241).
GHSG – German Hodgkin Study Group, KS – klinické stadium



Graf 3b. Pokročilé stadium klasického Hodgkinova lymfomu u pacientů ve věku < 60 let – celkové přežití dle chemoterapie v 1. linii. Analýza z let 2000–2024.
CHT – chemoterapie

vzniku plicní toxicity a zvýšenému riziku úmrtí na ni [6,7]. Snahy o vynechání RT po dvou cyklech ABVD u PET-2 negativních pacientů ve studii GHSG HD16 pro

iniciální stadia [8,9] vedly k významné ztrátě účinnosti, proto aktuálním standardem léčby v ČR pro tuto skupinu pacientů v iniciálním stadiu zůstávají dva

cykly ABVD a „involved site“ RT (ISRT) 20 Gy [10].

V GHSG studii HD11 pro intermediární stadia byly nejlepší výsledky dosaženy čtyřmi cykly ABVD + 30 Gy „involved field“ RT (IFRT). Tato kombinace měla 10leté PFS a OS 83,3 % a 90,9 % [5,11]. Ve studii GHSG HD14 pro intermediární stadia byly nejlepší výsledky dosaženy u pacientů ve věku < 60 let kombinací dvou cyklů eskalovaného BEACOPP + dvou cyklů ABVD + 30 Gy IFRT [12]: 10leté PFS bylo 91,2 % a OS 94,1 % [13]. Výše uvedené režimy byly nejčastěji podány i v kohortě našich pacientů v intermediálním stadiu, proto 10leté výsledky PFS a OS u pacientů ve věku < 60 let byly srovnatelné s uvedenými podskupinami pacientů ve studiích HD11 a HD14. Obdobně jako u časných stadií i u intermediálních stadií ve věkové skupině ≥ 60 let, která byla léčena převážně režimem ABVD a jeho modifikacemi, bylo 10leté PFS a OS horší oproti populaci ve věku < 60 let. Současným standardem léčby v ČR u pacientů v intermediálním stadiu ve věku < 60 let je podání dvou cyklů eskalovaného BEACOPP a dvou cyklů ABVD, po kterých je možné vynechat RT u těch pacientů, kteří podle studie GHSG HD17 dosáhli PET-4 negativní kompletní remise [14]. U pacientů ve věkové skupině ≥ 60 let je v ČR indi-

Tab. 3. Charakteristika pacientů léčených nivolumabem a léčebná odpověď na nivolumab.

Charakteristika	n = 44 (%)
věk při zahájení nivolumabu, medián, (rozmezí) roky	42 (19–75)
muži/ženy	26/18
počet linií před nivolumabem, medián (rozmezí)	3 (1–15)
nivolumab, počet dávek, medián (rozmezí)	15 (1–119)
nivolumab, počet pacientů	
po léčbě brentuximab vedotinem	36 (82)
brentuximab vedotin nepodán	7 (16)
brentuximab vedotin po nivolumabu	1 (2)
nivolumab, počet pacientů	
po autologní transplantaci kmen. buněk	32 (73)
bez autologní transplantace kmen. buněk	8 (18)
po alogenní transplantaci kmen. buněk	2 (4,5)
opakovaná léčba	2 (4,5)
alogenní transplantace kmen. buněk po nivolumabu	9 (20)
nejlepší léčebná odpověď na nivolumab	
celková odpověď: kompletní a parciální remise	30 (68)
kompletní remise	14 (32)
parciální remise	16 (36)
stabilní nemoc	4 (9)
progrese	7 (16)
nehodnoceno	3 (7)
nivolumab	
ukončen	37 (84)
pokračuje	7 (16)
důvod ukončení nivolumabu	37
progrese Hodgkinova lymfomu	27 (72)
toxicita	4 (11)
kompletní remise	4 (11)
sekundární myelodysplastický syndrom	1 (3)
přání pacienta	1 (3)

kováno podání dvou cyklů ABVD + dvou cyklů AVD a 30 Gy ISRT [10].

Studie GHSG HD9 s úspěchem zavedla do léčby cHL v pokročilém stadiu ve věku < 60 let eskalovaný BEACOPP [15]. Další studie GHSG HD12, HD15, HD18 postupně snížily počet cyklů z osmi na čtyři u pacientů s negativním PET po dvou cyklech chemoterapie a umožnily vynechání RT u pacientů,

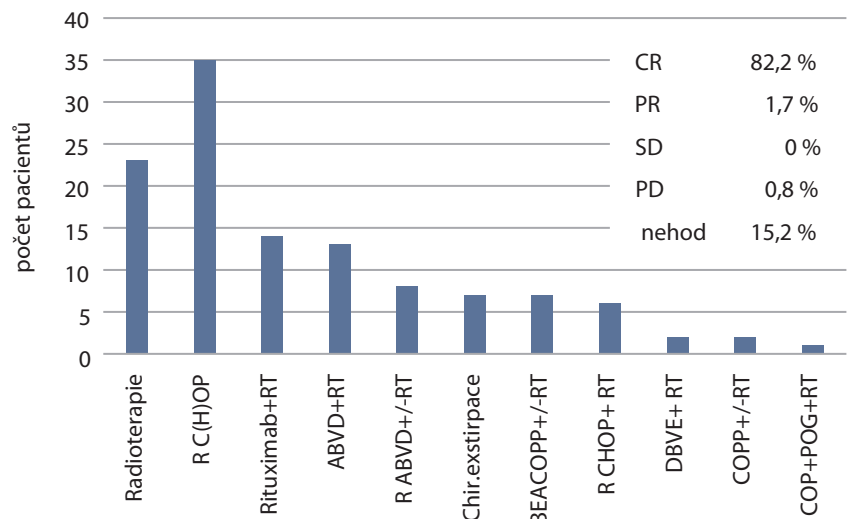
kteří dosáhli PET negativní kompletní remise po ukončení chemoterapie [16–19]. Intenzifikace léčby u PET-2 pozitivních pacientů přidáním rituximabu k eskalovanému BEACOPP nezlepšila 3leté PFS [18,19]. Pětileté výsledky PFS a OS všech pacientů v registru HL v pokročilých stadiích ve věku < 60 let a zejména těch, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP (90,7 % a 96,9 %), jsou srovnatelné

se studiemi GHSG HD15 a HD18. Podle českého registru HL PFS u pacientů v pokročilém stadiu ve věku < 60 let bylo signifikantně delší po léčbě eskalovaným BEACOPP (4–8 cyklů) oproti 6–8 cyklům ABVD ($p = 0,011$). Rovněž bylo signifikantně delší OS u našich pacientů ve věku < 60 let po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD ($p < 0,001$). Čtyřleté výsledky studie GHSG HD21 prokázaly, že režim BRE-CADD (brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametazon) je ještě účinnější a má méně nežádoucích účinků oproti režimu eskalovaný BEACOPP (4leté PFS 94,3 % vs. 90,9 %, hazard ratio 0,66 a 4leté OS 98,6 % vs. 98,2 %), proto je 4/6 cyklů BRE-CADD jedním ze současných standardů léčby v 1. linii u pokročilých stadií v ČR a jeho použití v běžné praxi bylo již zahájeno [10,20]. Podle dat z registru HL jsou 10leté výsledky PFS a OS u pacientů v pokročilém stadiu ve věku ≥ 60 let na léčbě ABVD a jeho modifikacích neuspokojivé. Studie SWOG S1826 prokázala u pacientů ve věku ≥ 12 let včetně populace ≥ 60 let v pokročilých stadiích III a IV, že šest cyklů léčby nivolumabu v kombinaci s AVD (N-AVD) je účinnější než šest cyklů brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD (BV-AVD) [21]: 2leté PFS bylo 92 % po N-AVD ve srovnání s 83 % po BV-AVD (HR 0,45). Režim N-AVD je rovněž jedním ze současných standardů léčby v ČR u pacientů v klinickém stadiu III nebo IV, který se aktuálně již používá u pacientů zejména ve věku ≥ 60 let [10].

Na základě RNA sekvenování a cirkulující nádorové DNA byly definovány tři lymfocytárně predominantní ekotypy NLPHL (LPE): LPE1 a LPE2 byly charakterizovány imunosupresivním mikroprostředím s vysokou expresí B2M na nádorových buňkách, vyčerpáním CD8 T lymfocytů a lepším PFS ve srovnání s LPE3 [22]. K základní kohortě ($n = 109$, 65 % LPE1/2) byla ve validační kohortě ($n = 62$, 61 % LPE1/2) použita data a vzorky od 62 pacientů s NLPHL z českého registru HL. Ve srovnání s literaturou, kde je medián věku u pacientů s NLPHL uveden v rozmezí 35–40 let [23], je medián věku pacientů v registru HL vyšší – 42 let. V naší hodnocené kohortě

130 pacientů převažují muži, ale podíl klinických stadií I a II je nižší (59,2 %) oproti literatuře (75 %) [23]. Pouze 7 pacientů absolvovalo chirurgickou exstirpaci bez další léčby a 23 pacientů v časném stadiu IA mělo samostatnou RT 30 Gy [24]. Nejčastější použitou chemoterapií v pokročilých stádiích byl R-C(H)OP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) s RT, nebo bez ní (41 pacientů) [25,26]. Podle sledování v registru HL mají pacienti s NLPHL v souladu s literaturou velmi dobrou prognózu, což dokládají 5leté a 10leté výsledky PFS a OS.

Standardem léčby relapsu klasického HL ve věku ≤ 65 let zůstává záchranná chemoterapie s následnou vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT. Data z registru HL potvrzují lepší OS u pacientů ve věku ≤ 65 let, pokud měli provedenou ASCT, ve srovnání s pacienty bez ASCT. Podle registru European Bone Marrow Transplantation (EBMT) byla v ČR v letech 2020–2024 provedena ASCT u 122 pacientů s HL (v průměru 24 ASCT ročně). U pacientů s vysokým rizikem dalšího relapsu se podává konsolidace brentuximab vedotinem až 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů [27]. Retrospektivní analýzy léčby brentuximab vedotinem u relabovaných nebo refrakterních pacientů s cHL včetně konsolidace po ASCT s využitím dat z českého registru HL byly již publikovány [28–30], proto nejsou předmětem tohoto sdělení. Ve druhém relapsu po ASCT se i podle českých standardních doporučení podává checkpoint inhibitor nivolumab do relapsu [10,31]. V relapsu bylo v naší kohortě odléčeno nivolumabem 44 pacientů, z nich 32 % dosáhlo kompletní remise a celkové odpovědi 68 %. Podíl remisí byl u našich pacientů vyšší oproti studii CheckMate-205 (21 % a 71 %), ale 5leté PFS (5,7 %) a OS (37,5 %) byly v naší neselektované kohortě pacientů horší oproti studii CheckMate-205 (17,9 % a 66,6 %). U pacientů nevhodných k ASCT je podle aktuálních standardních doporučení ve druhém relapsu indikován checkpoint inhibitor pembrolizumab [10,32,33], který se podává do celkového počtu 35 cyklů. Pembrolizumab byl použit v relapsu u 48 pacientů, z nich 35 % dosáhlo kompletní



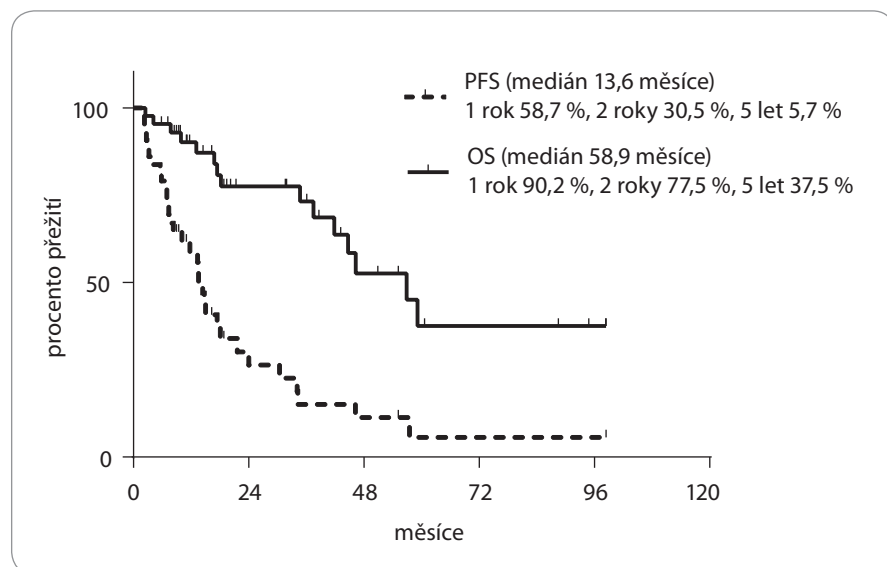
Graf 4. Léčba pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predomancí (n = 118).

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progres, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc

Tab. 4. Charakteristika pacientů léčených pembrolizumabem a léčebná odpověď na pembrolizumab.

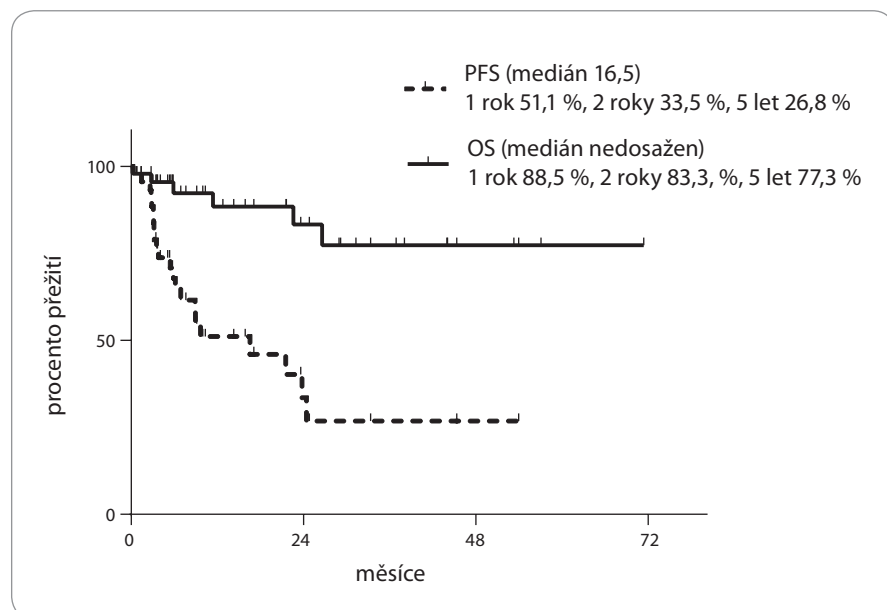
Charakteristika	n = 48 (%)
věk při zahájení pembrolizumabu, medián, (rozmezí) roky	61 (20–81)
muži/ženy	30/18
počet linií léčby před pembrolizumabem (rozsah)	2 (1–13)
pembrolizumab, počet pacientů / počet cyklů (rozsah)	
monoterapie	40/7 (1–35)
pembrolizumab–GVD	7/2 (1–4)
pembrolizumab–GV	1,2
nejlepší odpověď na pembrolizumab (± jiná léčba)	
celková odpověď: kompletní a parciální remise	26 (54)
kompletní remise	17 (35)
parciální remise	9 (19)
stabilní nemoc	6 (12)
progrese	8 (17)
nehodnoceno	8 (17)
pembrolizumab (± jiná léčba)	
ukončen	33 (69)
pokračuje	15 (31)
důvod ukončení pembrolizumabu	32
progrese Hodgkinova lymfomu	19 (59,3)
toxická	4 (12,5)
autologní transplantace kmenových buněk	6 (18,8)
kompletní remise	2 (6,3)
plátcem neschválena další léčba po 11 dávkách	1 (3,1)

GVD – gemcitabin, vinorelbin, lipozomální doxorubicin



Graf 5. Přežití bez progresu a celkové přežití při léčbě nivolumabem u pacientů s relapsem klasického Hodgkinova lymfomu.

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu



Graf 6. Celkové přežití a přežití bez progresu při léčbě pembrolizumabem u pacientů s relapsem klasického Hodgkinova lymfomu.

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu

remise a celkové odpovědi 54 % (ve studii Keynote 087 kompletní remise 27,6 % a celková odpověď 71 %). Pětileté PFS (26,8 %) a OS (77,3 %) u naší kohorty pacientů jsou srovnatelné se studií Keynote 087 (14,2 % a 70,7 %).

Závěr

Data z registru HL potvrzují dlouhodobě velmi dobrou prognózu: 10leté

přežití dosahuje až 90 % pacientů ve věku < 60 let a pacienti věkové skupiny ≥ 60 let mají medián přežití kolem 10 let. Se zavedením nových léčebných možností jako je BRECADD a N-AVD se očekává snížení toxicity a zvýšení účinnosti léčby zejména u pacientů ve věku ≥ 60 let. V relapsu zůstává standardem léčby u mladších pacientů ASCT. V relapsu jsou účinné léky jako nivolu-

mab, pembrolizumab nebo brentuximab vedotin.

Poděkování

Tato práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR NU22-03-00182, za podpory programu Cooperatio – výzkumná oblast onkologie a hematologie a za podpory MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).

Literatura

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35(18): 1999–2007. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favorable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385(9976): 1418–1427. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
- Böll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127(18): 2189–2192. doi: 10.1182/blood-2015-11-681064.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the International, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2835–2845. doi: 10.1200/JCO.19.00964.
- Fuchs M, Jacob AS, Kaul H et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2024; 38(1): 160–167. doi: 10.1038/s41375-023-02064-y.
- Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. XV. Vydání. 2025 [online]. Dostupné z: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_2025_31579.pdf.
- Eich HT, Diehl V, Goergen H et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4199–4206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
- von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
- Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised,

- international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSg HD14). *Lancet Haematol* 2021; 8(4): e278–e288. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00029-6.
14. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSg HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 223–234. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
15. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395. doi: 10.1056/NEJMoa022473.
16. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4234–4242. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9549.
17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
18. 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.
19. 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.
20. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404(10450): 341–352. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1.
21. Herrera AF, Leblanc ML, Castellino SM et al. Nivolumab-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1379–1389. doi: 10.1056/NEJMoa2405888.
22. Subramanian A, Shengqin S, Flerlage J et al. Distinct cell state ecosystems for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Nat Commun* 2025; 16(1): 8473. doi: 10.1038/s41467-025-63339-9.
23. Salvaris RT, Allanson BM, Collins G et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: advances in disease biology, risk stratification, and treatment. *Haematologica* 2024; 109(11): 3476–3487. doi: 10.3324/haematol.2024.285903.
24. Nogova L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1683–1687. doi: 10.1093/annonc/mdi323.
25. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130(4): 472–477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121.
26. Wilson MR, Bagguley T, Smith A et al. Frontline management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma-a retrospective UK multicentre study. *Br J Haematol* 2019; 186(6): e214–e217. doi: 10.1111/bjh.16109.
27. 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.
28. Desai SH, Spinner MA, Evens AM et al. Overall survival of patients with cHL who progress after autologous stem cell transplant: results in the novel agent era. *Blood Adv* 2023; 7(23): 7295–7303. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011205.
29. Michalka J, Král Z, Marková J et al. Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice. *Onkologie* 2023; 17(4): 267–272. doi: 10.36290/xon.2023.051.
30. Král Z, Michalka J, Móciková H et al. Treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: real-world data from the Czech Republic and Slovakia. *J Cancer* 2019; 10(21): 5041–5048. doi: 10.7150/jca.29308.
31. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 Check-Mate 205 study. *Blood Adv* 2023; 7(20): 6266–6274. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010334.
32. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 512–524. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X.
33. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023; 142(10): 878–886. doi: 10.1182/blood.2022019386.