

Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant.

Van Den Neste E, Casasnovas O, André M et al. Hematologica 98; 2013: 1185-1195.

Úvod:

Hodgkinův lymfom (HL) představuje ve většině případů vyléčitelné onemocnění, avšak přibližně 10% nemocných nereaguje na iniciační léčbu a asi 20-30% pacientů po úspěšné léčbě relabuje. Vysokodávkovaná léčba následovaná autologní transplantací kmenových buněk (ASCT) byla potvrzena jako léčba s lepší účinností jak v randomizovaných hodnoceních, nerandomizovaných studiích i v analýzách registrových dat. Nicméně zůstává stále mnoho nejasností, pokud jde o definici rizikových podskupin, stratifikace léčebných režimů, využití metabolických zobrazovacích technik (PET), indikace druhé ASCT nebo alogenní transplantace a postavení radioterapie. Cílem práce bylo poskytnout hematologům stručné a prakticky znějící pokyny pro řešení takových situací. Doporučení vznikla jako výsledek konsensu expertů.

Ověření diagnózy a stagingu u relabujících/refrakterních HL

Opakování biopsie u HL je indikováno v případě pozdního relapsu (>12 měsíců). U pacientů relabujících časně (<12 měsíců) je biopsie doporučena s přihlédnutím k obtížnosti výkonu. Biopsie je doporučena u primárně refrakterních pacientů, zejména dochází-li k progresi na novém místě. V rámci stagingu relapsu je požadováno kompletní CT s kontrastem a biopsie kostní dřeně, FDG-PET (FDG-pozitronová emisní tomografie) je doporučena.

Prognostické faktory a definování rizikových skupin

Klíčové prognostické faktory jsou:

- 1) časný relaps nebo primárně refrakterní onemocnění
- 2) pokročilé klinické stadium relapsu.

Za **primárně refrakterní MH** je považováno onemocnění progredující kdykoli během léčby nebo do 3 měsíců po ukončení, dle FDG-PET je definována jako aktivita stupně 4-5 (Deauvillské škály) po 3-4 cyklech ABVD (časná stadia) a po 4 cyklech eskalovaného BEACOPP/ABVD (pokročilá stadia) při současném přetrvávajícím zvětšení uzlin. **Časný relaps** přichází za více než 3 a za méně než 12 měsíců.

Na základě těchto dvou parametrů lze pacienty rozdělit na 3 skupiny:

- 1) **skupinu s vysokým rizikem** zahrnující pacienty primárně refrakterní/časně relabující s pokročilým onemocněním (stadium III/IV)

2) **skupinu středního rizika** s pacienty mající pouze jeden z rizikových faktorů (buď časný relaps, nebo pokročilé stadium v relapsu)

3) **skupinu s nízkým rizikem** zahrnující pacienty s pozdním relapsem malého rozsahu.

DEAUVILLSKÁ ŠKÁLA (Hodnocení aktivity PET)

1. žádná aktivita
2. aktivita menší nežli v mediastinu
3. aktivita menší než v mediastinu a menší než v játrech
4. slabá aktivita, avšak vyšší než v játrech
5. zřetelně patologická aktivita

Záchranná léčba před ASCT

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádná srovnání záchranných režimů, je žádoucí podat takový režim, který zohledňuje předchozí použité léky, stav nemocného, mobilizaci a sběr periferních kmenových buněk a případnou kumulativní toxicitu některých léků. Cílem záchranné léčby je dosažení pokud možno kompletní remise. Léčebná odpověď po záchranné léčbě je nejsilnější prognostický faktor.

V 2. linii lze s dobrým efektem použít platinové režimy DHAP (dexametazon, vysokodávkovaný cytosinarabinosid, cisplatina) nebo ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) zejména u pacientů léčených iniciálně ABVD/ BEACOPP. Obvyklé se doporučují 2-3 cykly. Intervaly podání jsou 3 týdny, nicméně se doporučuje intenzifikované schéma á 15 dní. Gemcitabinové režimy jsou alternativou (IGE, GDP), naproti tomu režimy typu mini-BEAM nebo DEXA-BEAM nejsou pro svoji vysokou toxicitu doporučovány.

Obecně platí, že v léčbě 3. linie by měly být použity dosud nepodané typy cytostatik. Není jednotný názor na použití mini-BEAM u pacientů selhávajících na léčbě platinovými režimy. Ohledně mobilizace není jasné schéma ani doba mobilizace.

Radioterapie

Radioterapie (RT) je široce používaná doplňková metoda k transplantační léčbě u relabujících či refrakterních pacientů. RT může být aplikována před, během nebo po skončení přípravného režimu v různých formách: TBI- celotělové ozáření, TLI – totální ozáření uzlin nebo STLI subtotální ozáření uzlin, IF-RT ozáření limitovaným polem. RT v rámci záchranné léčby by měla být zvažována vždy individuálně s přihlédnutím k předchozí radioterapii, lokalizaci nemoci a odpovědi na chemoterapii. V zásadě jsou doporučeny dvě indikace RT. První indikací je TBI v rámci přípravného režimu u pacientů s vysokým rizikem, druhou indikací je IF-RT (involved field) u pacientů, kteří nedosáhli metabolické odpovědi před ASCT. Kvůli riziku toxicity je spíše doporučováno podání IF-RT až po ASCT. Dávka by měla být cca 30 Gy s možným navýšením o 6-10Gy.

Alogenní transplantace kostní dřeně

Role alogenní transplantace (aloTKD) je kontroverzní, ale zdá se, že jsou důkazy o GVHL efektu a aloTKD tak může mít u jisté podskupiny pacientů svoji účinnost. Pro pacienty s primárně chemorezistentní chorobou je aloTKD indikována až po ASCT. Pokud jde o agresivitu přípravných režimů, jsou preferovány spíše RIC (režimy s redukovanou intenzitou), genoidentické transplantace (HLA shoda 10/10) a režimy obsahující FluBU (fludarabin 120-180mg/m²) a busulfan 0.8mg/kg/den po dobu 4 dní.

Restaging po záchranné léčbě

CT je doporučeno pokud možno s kontrastem nejlépe s FDG-PET, po alespoň dvou cyklech záchranné léčby. V jakém odstupu po léčbě má být restaging proveden není zcela jasné. Restaging CT±PET má být proveden cca 3 měsíce po ASCT. Chemosezitivní pacienti mají PET negativní včetně/bez reziduální masy dle CT. Chemorezistentní pacienti mají progresi choroby dle CT +/- PET pozitivní. Avšak samotná PET aktivita bez CT reziduální masy nesmí být kvalifikována jako ložisko aktivní choroby.

Léčebné doporučení podle rizikových skupin

Smyslem stratifikace léčby dle rizika je zbytečně nepodávat příliš toxickou léčbu u pacientů se standardním rizikem a selektivně podat intenzivní léčbu u pacientů s vysokým rizikem. Stratifikace je dána rizikovými kritérii kvalitou léčebné odpovědi metabolické či anatomické.

Pacienti s vysokým rizikem

Pacienti s vysokým rizikem a chemosenzitivní chorobou mohou profitovat z tandemové transplantace. Při první ASCT je doporučen BEAM (BCNU, etoposid, cytosinarabinosid, melfalan), po 45-60 dnech následuje druhá ASCT s přípravou TAM (TBI 12Gy, cytarabin, melfalan) nebo BAM (busulfan, cytarabin, melfalan) v závislosti na předchozí radioterapii. V případě chemorezistentních pacientů není transplantační léčba (ASCT, aloTKD) indikována, zvažovat je třeba léčbu v klinických studiích, nebo léčbu 4. linie.

Pacienti se středním rizikem

Tato skupina nemocných je v případě chemosenzitivity směřována k ASCT po přípravném režimu BEAM. U chemorezistentních pacientů je třeba pokusit se navodit odpověď další linií léčby a v případě úspěchu pak směřovat k tandemové transplantaci. Chemorezistentní pacienty není vhodné transplantovat.

Pacienti s nízkým rizikem

Určitá podskupina pacientů s pozdním (dle některých autorů po více než 3 nebo až 5 letech) lokalizovaným relapsem non-bulky, v místě dříve neozářeném, může být léčena konvenční léčbou a IF-RT. U pacientů, kteří však mají lokalizovaný bulky nádor, mají B-příznaky nebo

relabují v dříve ozářeném místě, je doporučováno podání záchranné léčby a konsolidace ASCT (BEAM).

Léčebné možnosti u refrakterních pacientů

I když ASCT u refrakterních pacientů přináší podstatně horší výsledky než u pacientů chemosenzitivních, zdá se však, že malá část refrakterních pacientů přece jen z ASCT může dlouhodobě profitovat. ASCT tak může zůstat jako metoda poslední volby u refrakterních pacientů.

Z nových léčiv má velmi dobrou účinnost imunokonjugát anti CD30 a monometyl auristatinu E – brentuximab vedotin, který je indikován především u refrakterních nemocných po ASCT. Dalším lékem, který je možno podat je bendamustin. Léčba protilátkou antiCD20 (rituximab) může působit přímo na RS-buňky, které vykazují sice slabou ale přece CD20-pozitivitu, a nepřímo na B-buňky mikroprostředí nádoru. Z dalších léků tzv. biologické léčby jsou perspektivní inhibitory histonových deacetyláz (HADAC), inhibitory bortezomibu apod., které jsou však dostupné pouze v rámci klinických studií.

Vypracovala: Andrea Janíková