



Hodgkinův Lymfom

primární léčba

Jan Kořen

1. Interní klinika – klinika hematologie 1.LF UK a VFN

Eiseltův večer, 22.10.2012

Specifické aspekty Hodgkinova lymfomu

- ✓ Nádor mladšího věku (medián 35 let)
- ✓ Patří mezi nejlépe léčitelné malignity dospělého věku
- ✓ Pozdní komplikace léčby
- ✓ Hledání rovnováhy mezi efektem a toxicitou léčby
 - ideální kombinace CHT (režim, počet cyklů) a radioterapie (dávka, technika)
 - individualizace terapie
 - nové léky

Milníky v léčbě HL

- ✓ 50. léta **RADIOTERAPIE**
- ✓ 70. léta **POLYCHEMOTERAPIE** (MOPP, 50% OS)
ABVD/MOPP >MOPP (OS 84% vs 64%),
Bonnadona, 1986)
ABVD >MOPP, Santoro, 1987
- ✓ 80. léta **ABVD** jako standard. Testováno proti různým
polychemoterapeutickým režimům, Neprokována
superiorta proti ABVD, větší toxicita.
- ✓ 90. léta **BEACOPP esk.**
- ✓ **Vývoj radioterapie** EF .. IF .. IN techniky, redukce dávky
- ✓ **PET** individualizace léčby
- ✓ **Nové léky** (anti CD30 protilátka, HDAC,
mTOR inhibitory, IMiD)

Hodgkin's Lymphoma in British Columbia

Outcome by Decade of Diagnosis

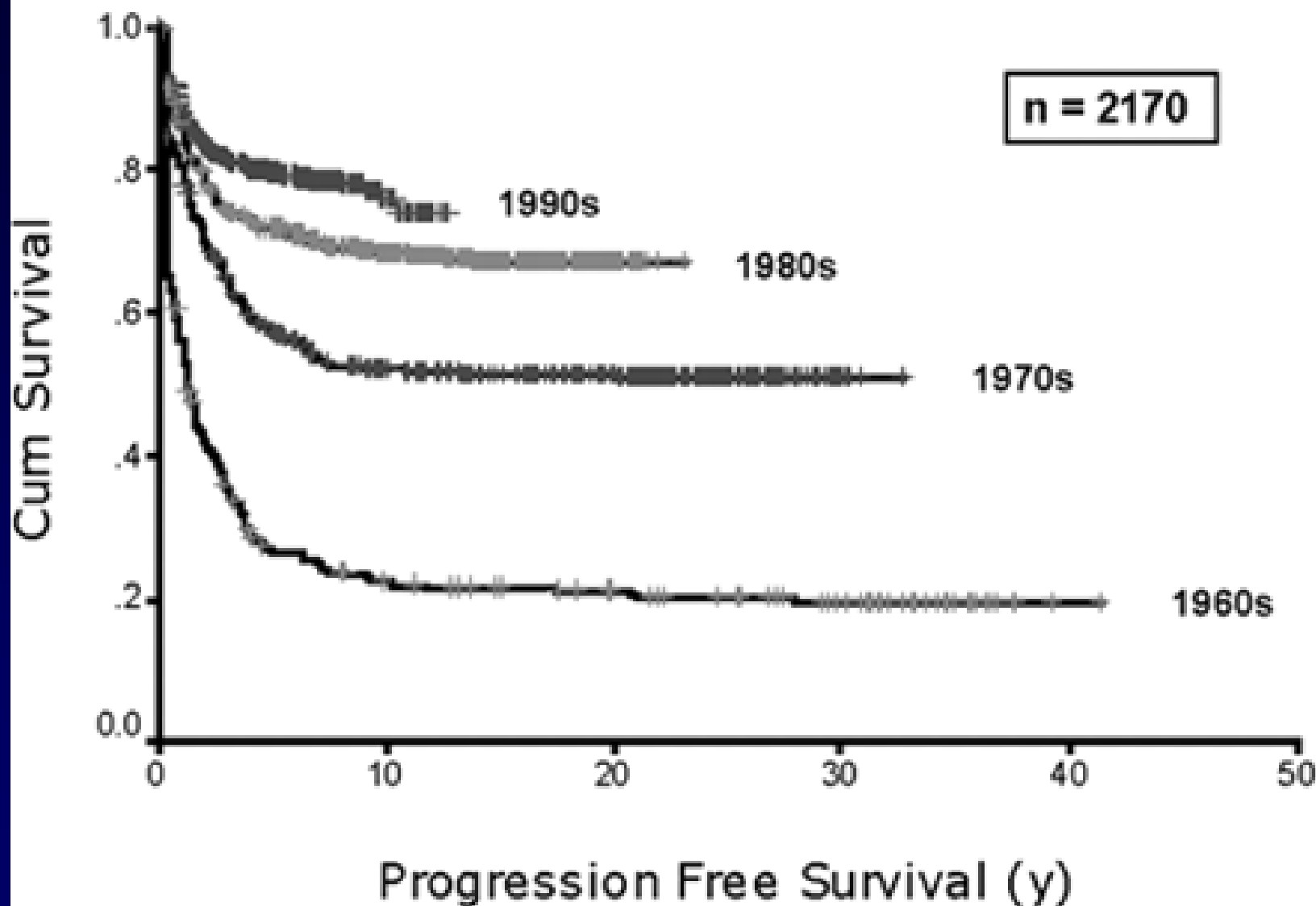
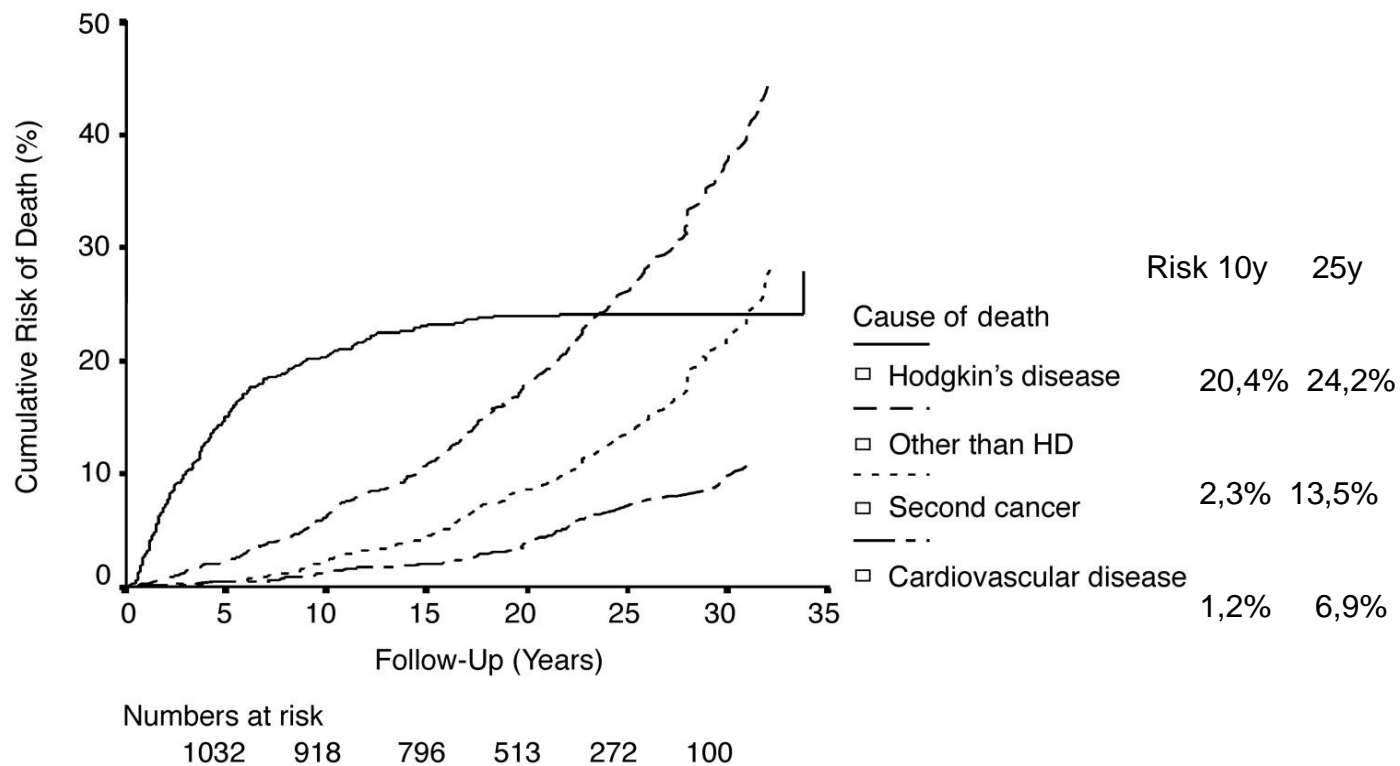


Fig 1. The actuarial risks of death from major disease categories



Aleman, B. M.P. et al. J Clin Oncol; 21:3431-3439 2003

Stratifikace do léčebných skupin

	Stadium (Ann Arbor)		
Rizikové f. (GHSB)	IA, IB, IIA	IIB	III,IV
Žádný	časná příznivá		pokročilá
≥ 3 oblasti	časná nepříznivá		
vysoká FW			
MMT			
Extranodal			

Časná příznivá stadia HL

Kombinovaná léčba CHT + RT

GHSB HD7

(Engert, JCO 2007)

2xABVD + EFRT
EFRT

91% FFTF 5 y
75%

EORTC/GELA H8F

(Hagenbeek, Blood 2000)

3MOPP/ABV+ IFRT
STNI

4y RFS 99% OS 99%
80% 95%

Redukce CHT a RT

GHSB HD10

(Engert, Blood 2009)

A 4xABVD+IF RT 30Gy
B 4xABVD+IF RT 20Gy
C 2xABVD+ IFRT 30Gy
D 2xABVD+ IFRT 20Gy

Overall:
5y FFTF 93%
5y OS 96%

Časná nepříznivá stadia

CHT + RT

Optimální počet cyklů CHT? Intenzita CHT? intenzita RT ?

intenzita CHT a RT

GHSB HD11 4xABVD+IF30 Gy

(Borchmann, Blood 2009)

4xABVD+IF20Gy

4xBEACOPPbas+IF30Gy

4xBEACOPPbas+IF20Gy

Overall:

5y FFTF 85%

5y OS 94,5%

4yFFTf

GHSB HD14 4xABVD+IF30Gy

(Engert, Blood 2010)

2xBEACOPPesc+ 2xABVD+IF30Gy

89%

95%

Pokročilá stadia

Intenzita režimů

GHSG HD9

(Engert, JCO, 2009)	10y FFTF	10y OS
4x COPP/ABVD	64%	75%
8x BEACOPP bas.	70%	80%
8x BEACOPP esc.	82%	86%

Počet cyklů

GHSG HD15

(Engert, Lancet, 2012)	5y FFTF	5y OS
8x BEACOPP esk.	84 %	92%
6x BEACOPP esk.	89 %	95%
8x BEACOPP -14	85 %	95%
RT na PET + rezidua (11% pts)		

Časná stadia, nové generace studií

Samotná chemoterapii oproti CMT + PET – directed nové studie

EORTC (H10)

Favorable - ABVD x 3 + INRT vs. (ABVD x 2, PET+
escBEACOPP x 2 + INRT, PET – ABVDx 2)

Unfavorable- ABVD x 4 + INRT vs. (ABVD x 2, PET +
escBEACOPP x 2 + INRT, PET – ABVD x 4)

GHSB

HD 16 favorable - ABVD x 2 +30 Gy IFRT vs. (ABVD x 2, PET + 30 Gy
IFRT, PET –ABVD x 2)

HD 17 unfavorable - escBEACOPP x2 + ABVD x2 + 20 Gy IFRT
vs. (escBeaCOPP x 2, PET + ABVD x 2 + 20 Gy INRT,
PET –ABVD x 2)

Pokročilá stadia

Nové generace klinických studií fáze III, PET directed

Trial	Sponsor	Study Design
UK RATHL	UK, Nordic, Italy, Australia, Irish	ABVD x 2. If PET –ve, randomize to 4 cycles ABVD <u>vs.</u> 4 cycles AVD. If PET+ve, 6 cycles BEACOPP-14.
S0816	NCI	ABVD x 2. If PET-ve, ABVD x 4. If PET+ve, escBEACOPP x 6.
HD18	GHSG	escBEACOPP x2. If PET +ve, randomize to escBEACOPP x 6 vs. Esc BEACOPP x6 + rituximab. If PET –ve randomize to esc BEACOPP x 2 vs. escBEACOPP x 6.

Naše současná doporučení pro léčbu 1. linie podle GHSG

Časná příznivá stadia

2 x ABVD + IF RT 20 Gy

Časná nepříznivá stadia

2 x BEACOPP esk. + 2 x ABVD + IF RT 20 Gy
nebo (věk, stav)
4 x ABVD + IF RT 30 Gy

Pokročilá stadia

6 x BEACOPP esk. (RT při PET + reziduu)
nebo (věk, stav)
6-8xABVD +- RT

Nové léky testované u HL

Protilátky proti buňkám mikroprostředí

- Rituximab (CD20 B buňky a CD 20 LP buňky)
- Ibritumomab tiuxetan
- Alemtuzumab (CD 52 buňky mikroprostředí)

Cíle na HRS buňkách

- SGN 35 (brentuximab vedotin) anti CD 30 konjugovaná protilátka

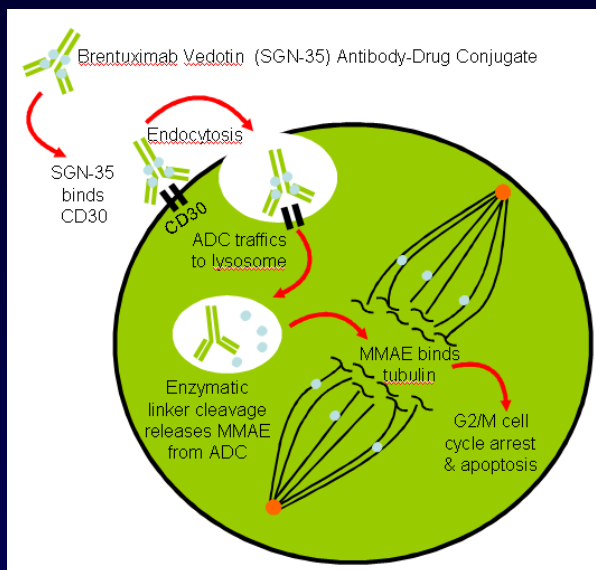
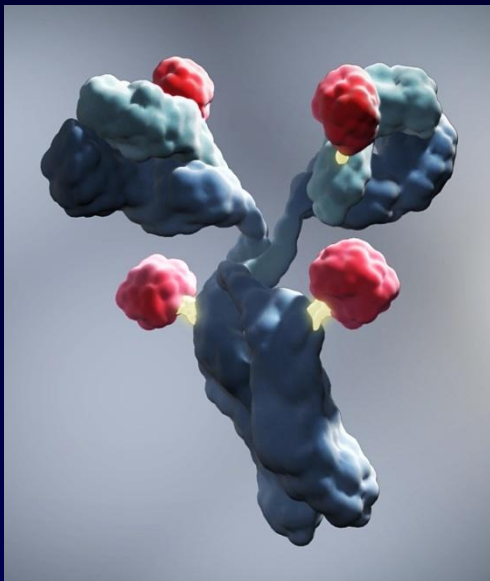
Léky ovlivňující signalizační dráhy

- Everolimus (TNFR signal., PI3K, mTOR)
- Bortezomid (NFkB)
- Panobinostat (HDAC inhibitor)

Další

- Lenalidomid (imunomodulace, anti angiogenní efekt)
- Cytotoxické T lymfocyty (EBV + onemocnění)

Brentuximab Vedotin (SGN 35)



- ❑ po 4 dekádách registrován nový lék poskytující možnost cílené léčby HL
- ❑ vysoká účinnost u R/R forem HL u významně předléčených, prognosticky nepříznivých pacientů (75%ORR, 34% CR)
- ❑ specifická, nezanedbatelná toxicita, převážně polyneuropatie gr 1 a 2, typicky po dlouhodobém podávání, převážně reverzibilní
- ❑ klinické testování v časnějších fázích léčby HL.