



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Wczesna diagnostyka i leczenie postaci opornych i nawrotowych klasycznego chłoniaka Hodgkina

Early diagnosis and treatment of refractory and recurrent classical Hodgkin's lymphoma

Jan Maciej Zaucha^{1,2,*}, Andrzej Deptała^{3,4}, Renata Zaucha⁵

¹Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik:
prof. dr hab. Wiesław J. Kruszewski, Gdańsk, Polska

²Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Gdynskie Centrum Onkologii, kierownik:
dr n. med. Krzysztof Leśniewski-Kmak, Gdynia, Polska

³Oddział Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW, kierownik:
prof. dr hab. Andrzej Deptała, Warszawa, Polska

⁴Zakład Prewencji Nowotworów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik:
prof. dr hab. Andrzej Deptała, Warszawa, Polska

⁵Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik:
prof. dr hab. Jacek Jassem, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.09.2015

Zaakceptowano: 18.12.2015

Dostępne online: 30.12.2015

Słowa kluczowe:

- chłoniak Hodgkina
- chemiooporność
- wznowa
- leczenie II linii
- brentuksymab wedotinu

Keywords:

- Hodgkin's lymphoma
- Chemoresistance
- Relapse

A B S T R A C T

Although the prognosis of Hodgkin's lymphoma (HL) is relatively good, about 10% of patients with early and up to 30% with advanced stages do not respond to first line treatment (ABVD) or relapse. The chemoresistance is defined as: the progression of the disease during treatment, lack of complete metabolic response during or after treatment, or the very early (<3 months) relapse. At the time of relapse patients can be assigned to three risk groups: high, intermediate and standard. The purpose of second line therapy is to achieve the complete metabolic response consolidated by the high dose chemotherapy and autologous hematopoietic transplantation (auto-HCT). Several different chemotherapy regimens (ICE, DHAP, IGEV, GDP) could be used in the second line. They have a high potential for mobilization of hematopoietic cells and a satisfactory efficacy (50–65%). The optimal number of cycles before the scheduled auto-HCT is 2–4. After the second cycle, the response should be evaluated. If the adequate response is not achieved, chemotherapy should be changed to another non-cross resistant schema. If no response is achieved, the treatment of choice remains brentuximab vedotin, which in Poland is not refunded yet. Alternatively, bendamustine treatment with gemcitabine might be attempted, which is temporarily effective in some patients. Since the prognosis after the relapse after auto-HCT is poor,

* Adres do korespondencji: Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Gdynskie Centrum Onkologii, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia, Polska. Tel.: +48 509 219 986.

Adres email: jzaucha@gumed.edu.pl (J.M. Zaucha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.12.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- Second line treatment
- Brentuximab vedotin

allogeneic HCT is indicated in such patients. Those who are not candidates for auto/allo-HCT should be offered symptomatic treatment or participation in clinical trials.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Epidemiologia oporności na leczenie chłoniaka Hodgkina

Chłoniak Hodgkina należy do dobrze rokujących nowotworów. Niemniej u części chorych: 10% z postacią wczesną i 25–30% chorych z postacią zaawansowaną, nie udaje się uzyskać trwałej całkowitej remisji (*complete remission*; CR) po leczeniu pierwszej linii [1]. Przyczyną niepowodzenia najczęściej są nawroty choroby, u około 5% chorych pierwotna chemiooporność. Częściej oporność na leczenie obserwuje się u ludzi starszych, z podtypem mieszanokomórkowym, ze zmianami masywnymi (>7–10 cm) i u osób płci męskiej. Można przyjąć, że przy zachorowalności rocznej na chłoniaka Hodgkina w Polsce wynoszącej około 2300 [2], u 450–500 chorych standardowe leczenie pierwszoliniowe kończy się niepowodzeniem. Około 60–70% z tych chorych jest kandydatami do chemioterapii w wysokich dawkach wspomaganą własnymi komórkami układu krwiotwórczego, czyli procedury autologicznej transplantacji komórek układu krwiotwórczego (*autologous hematopoietic cell transplantation*; auto-HCT). Wprawdzie odsetek niepowodzeń zależy od intensywności leczenia pierwszoliniowego – jest większy po stosowaniu standardowego leczenia z użyciem schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) niż po zastosowaniu znacznie intensywniejszego schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednison) w dawkach eskalowanych – to jednak leczenie drugoliniowe jest znacznie skuteczniejsze u chorych z niepowodzeniem po standardowej chemioterapii ABVD niż po eskalowanej BEACOPP [3].

Biologia oporności na leczenie chłoniaka Hodgkina

Podstawy oporności na leczenie chłoniaka Hodgkina pozostają nadal nieznanymi i są przedmiotem intensywnych badań. Oporność może wynikać z wpływu mikrośrodowiska na komórki nowotworowe lub zmian dotyczących samych komórek nowotworowych. W niedawno zakończonych badaniach obejmujących 412 chorych wykazano, że ekspresja białka BCL-2 oraz P-53 na komórkach nowotworowych lub zwiększona ekspresja FOXP3 i PD1 na komórkach mikrośrodowiska istotnie statystycznie pogarsza rokowania co do przeżycia wolnego od progresji (PFS) [4].

Czynniki prognostyczne

Zidentyfikowano szereg niekorzystnych czynników rokowniczych wznowy choroby. Do najważniejszych i powszechnie

akceptowalnych niekorzystnych czynników w analizie wieloczynnikowej zaliczono czas wznowy choroby (do 12 miesięcy wobec powyżej 12 miesięcy), stopień zaawansowania w momencie wznowy oraz obecność przy wznowie niedokrwistości [5]. Panel francuskich ekspertów z grupy LYSA (*The Lymphoma Study Association*) rekomenduje podział chorych na 3 grupy ryzyka (Tab. I). Grupa wysokiego ryzyka obejmuje chorych z pierwotną chemioopornością lub wznową z dwoma czynnikami ryzyka: (wznowa pomiędzy 3. a 12. miesiącem i wznowa w stopniu III i IV), grupa o pośrednim ryzyku – chorzy ze wznową, ale tylko z jednym czynnikiem ryzyka, grupa o ryzyku standardowym – wznowa bez czynników ryzyka.

Jak definiuje się chorych z postacią oporną i nawrotową chłoniaka Hodgkina?

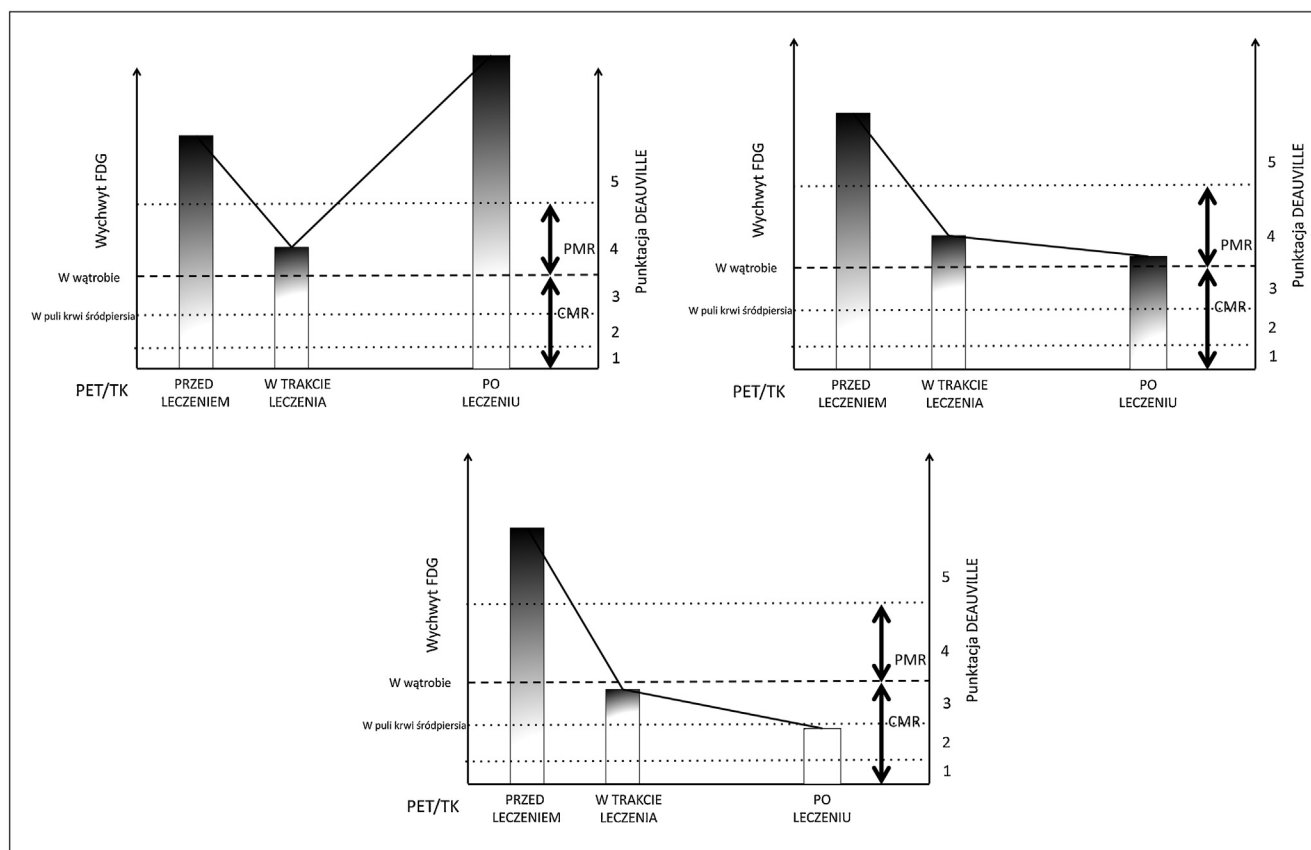
W definiowaniu ocen odpowiedzi na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL) kryteria z Lugano rekomendują użycie badania tomografii komputerowej w skojarzeniu z pozytonową tomografią emisyjną (PET/TK), dlatego w pracy uwzględniano definicje oparte na wyniku PET/TK, nie omawiając definicji opartych na klasycznym badaniu TK [6]. Ocenę odpowiedzi na leczenie za pomocą PET/TK należy wykonywać w trakcie leczenia (tzw. wczesne badanie PET/TK) i po jego zakończeniu (badanie końcowe PET/TK). Kryteria z Lugano wyróżniają całkowitą remisję metaboliczną (*complete metabolic response*; CRM), częściową remisję metaboliczną (*partial metabolic response*; PMR) oraz stabilizację lub progresję metaboliczną (Ryc. 1). W ocenie odpowiedzi metabolicznej wykorzystywana jest skala z Deauville (Tab. II).

Z punktu widzenia klinicyści można wyróżnić trzy rodzaje rozwoju oporności na leczenie: Pierwsza – to pierwotna oporność. Druga – to nawrót wczesny choroby po osiągnięciu CMR. Trzecia – to nawrót późny [1]. Podział ten ma nie tylko znaczenie akademickie, ale również kliniczne,

Tabela I – Klasyfikacja chorych z opornym i nawrotowym chłodziem Hodgkina według grupy LYSA [1]
Table I – Risk groups of patients with chemoresistant or recurrent Hodgkin's lymphoma according to LYSA [1]

Podgrupy ryzyka	Czynniki prognostyczne
wysokiego	chorzy pierwotnie chemiooporni lub chorzy ze wznową i 2 czynnikami ryzyka*
pośredniego	chorzy ze wznową z tylko 1 czynnikiem ryzyka
standardowego	chorzy ze wznową bez czynników ryzyka

* czynniki ryzyka: wznowa wczesna pomiędzy 3. i 12. miesiącem; wznowa w stopniu III i IV.



Ryc. 1 – Przykłady możliwych odpowiedzi metabolicznych w leczeniu chłoniaka Hodgkina na zakończenie leczenia. Panel A – progresja metaboliczna, Panel B – częściowa metaboliczna odpowiedź (PMR), Panel C – całkowita metaboliczna odpowiedź (GMR)

Fig. 1 – Pattern of possible metabolic responses at the end of treatment in patients with Hodgkin's lymphoma. Panel A – metabolic progression, Panel B – partial metabolic response (PMR), and Panel C – complete metabolic response (CMR)

Tabela II – Pięciostopniowa skala z Deauville stosowana w ocenie badania PET/TK
Table II – Five point Deauville scale used in PET/CT evaluation

Stopień	Wychwył znacznika	Interpretacja
1	brak wychwytu	badanie negatywne
2	wychwył \leq śródpiersie	badanie negatywne
3	wychwył $>$ śródpiersie \leq wątroba	badanie niepewne*
4	wychwył nieznacznie większy niż wychwył wątroby, w dowolnej lokalizacji	badanie dodatnie
5	znaczący wzrost wychwytu w dowolnej lokalizacji i/lub nowa lokalizacja wychwytu	badanie dodatnie

* u chorych z postacią zaawansowaną stopień 3. nie upoważnia do eskalacji leczenia, u chorych z postacią wczesną upoważnia.

bowiem rokowanie chorych z pierwotną opornością jest gorsze niż z wczesnym nawrotem (3–12 miesięcy), a to z kolei jest gorsze w porównaniu z nawrotem późnym (>12 miesięcy). W badaniu niemieckiej grupy badawczej chłoniaka Hodgkina (German Hodgkin Study Group; GHSg) prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia (OS) wynosiło dla powyższych grup odpowiednio 26%, 46% i 71% [7].

Pierwotna oporność

Zwyczajowo przyjęta definicja pierwotnej oporności na leczenie obejmuje trzy sytuacje: 1) chorobę metabolicznie progresywną lub stabilną w trakcie leczenia pierwszej linii

lub 2) niezyskanie CMR na zakończenie leczenia, lub 3) wznowę metaboliczną w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia [1]. Dodatkowo od niedawna za pierwotnie opornych uważa się również chorych, którzy uzyskali jedynie PMR we wczesnym badaniu PET/TK [1] – choć, o czym będzie niżej, nie jest to jeszcze ujęte w kryteriach z Lugano.

Chorobę progresywną (progressive disease; PD) definiuje się zgodnie z kryteriami z Lugano jako progresję metaboliczną, czyli pojawienie się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia nowych ognisk przy utrzymywaniu się znacznego wychwytu (punkcja z Deauville równa 4 lub 5) w zmianach wyjściowo zajętych lub zwiększenie się wychwytu znacznika w porównaniu z wyjściowym badaniem

PET/TK [6]. Z kolei **choroba stabilna** (*stable disease*; SD) definiowana jest przy utrzymywaniu się w badaniu PET/TK w trakcie lub po zakończeniu leczenia ognisk o podobnej intensywności wychwytu znacznika w zmianach wyjściowo zajętych, jak w badaniu wyjściowym.

Częściowa metaboliczna odpowiedź występuje przy utrzymywaniu się aktywności metabolicznej w przetrwałych zmianach powyżej aktywności metabolicznej wątroby (punktacja z Deauville równa 4 lub 5), ale jednocześnie spadku wychwytu znacznika w stosunku do badania wyjściowego. Wielkość ocenianych przetrwałych zmian nie ma znaczenia.

Wznowę metaboliczną choroby definiuje się jako ponowne pojawienie się wychwytu o punktacji z Deauville 4 lub 5 w wyjściowo zajętych zmianach po zakończeniu leczenia, po którym uzyskano całkowitej remisję metaboliczną (*complete metabolic response*; CMR, punktacja z Deauville 1-3).

Powyższe definicje mogą nastroczać pewne trudności interpretacyjne w codziennej praktyce klinicznej. Pierwszą trudność dotyczy chorych, u których we wczesnym badaniu PET/TK, czyli badaniu wykonywanym w trakcie leczenia (zwykle po drugim cyklu chemioterapii) uzyskano jedynie PMR, natomiast na zakończenie leczenia CMR. Kryteria z Lugano opublikowane w 2014 roku konserwatywnie definiują tych chorych jako chorych odpowiadających na leczenie. Szereg najnowszych doniesień przedstawianych między innymi na konferencji w Lugano w 2015 roku dowodzi, że w przypadku zastosowania schematu ABVD są to chorzy w większości pierwotnie oporni na to leczenie. Stąd zasadna jest u nich zmiana leczenia [8, 9].

Druga trudność dotyczy chorych, u których stwierdzono CMR w niemal wszystkich wyjściowo zmianach poza jedną, zwykle zlokalizowaną w przetrwałej masie w śródpiersiu. Formalnie chorzy ci zakończyli leczenie, osiągając tylko PMR. Zgodnie z kryteriami z Lugano chorzy ci są klasyfikowani jako chorzy z oporną postacią choroby [6]. Należy jednak pamiętać, że nie każda aktywnie metabolicznie zmiana dowodzi obecności aktywnej choroby. Ryzyko obecności aktywnej choroby w takich przypadkach ocenia się na 50% [10]. Najlepszym sposobem weryfikacji jest badanie histopatologiczne. Negatywne badanie histopatologiczne pozwala chorym oszczędzić dalszego niepotrzebnego leczenia, w tym nawet można rozważyć pominięcie radioterapii uzupełniającej, co ma szczególne znaczenie u młodszych chorych. Należy mimo wszystko pamiętać, że taka weryfikacja obciążona jest pewnym ryzykiem nawet ciężkich powikłań, dlatego powinna być rozważana w ramach interdyscyplinarnego działania z ośrodkiem torakochirurgicznym mającym doświadczenie w tego typu procedurach. Alternatywnie w takiej sytuacji można ponownie wykonać badanie PET/TK za 4 tygodnie [11]. Nie zawsze jednak to kolejne badanie jest rozstrzygające i ułatwia podjęcie decyzji, a minusem jest skrócenie terapeutycznego 12-tygodniowego okna, w którym powinna być zastosowana radioterapia po zakończeniu chemioterapii.

Trzecia trudność dotyczy chorych, u których pojawiła się nowa aktywnie metaboliczna zmiana (Deauville 4 lub 5) przy utrzymywaniu się CMR w zmianach wyjściowo zajętych. Najczęściej zdarza się to w przypadku wykonywania

kolejnego badania PET/TK w ramach wczesnej rutynowej obserwacji po zakończeniu leczenia. Należy w takiej sytuacji być bardzo ostrożnym w rozpoznawaniu wczesnej progresji choroby, gdyż wzmożony wychwyty znacznika może być spowodowany przyczynami niezwiązanymi z samą chorobą. Chory taki wymaga oceny konsyliarnej. Należy podkreślić, że po uzyskaniu CMR na końcu leczenia nie rekomenduje się wykonywania rutynowych badań PET/TK w toku dalszej obserwacji, między innymi, aby uniknąć tego typu sytuacji [12, 13].

Wczesny nawrót choroby

Definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4 i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >3 miesiące, ale <12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR [6].

Późny nawrót choroby

Definiowany jest jako pojawienie się aktywności metabolicznej (punktacja z Deauville 4 i 5) w zmianach wyjściowo zajętych w okresie >12 miesięcy od zakończenia leczenia potwierdzonego uzyskaniem CMR [6, 11].

Diagnostyka postaci opornych chłoniaka Hodgkina

Uważa się, choć w przypadku chłoniaka Hodgkina nigdy to nie zostało potwierdzone, że im szybciej zidentyfikuje się chorych nieodpowiadających na leczenie, tym większa są szanse na przełamanie oporności. Rekomendowanym badaniem stosowanym do wczesnej identyfikacji takich chorych jest badanie PET/TK wykonywane w trakcie leczenia tzw. wczesne badanie PET/TK. Optymalnie wczesne badania PET/TK powinno być wykonane na 1-3 dni przed trzecim cyklem chemioterapii [14]. Wykonanie tego badania poza rekomendowanym „oknem” czasowym mija się z celem, ponieważ nie pozwala na prawidłową interpretację wyniku. Dodatni wynik wczesnego badania PET/TK (punktacja z Deauville 4 lub 5), nawet mimo uzyskania częściowej metabolicznej odpowiedzi, wskazuje na 80-90% ryzyko niepowodzenia leczenia u chorych z postacią zaawansowaną [14, 15]. Wczesna zmiana leczenia pozwala u około 60% chorych uzyskać trwałą odpowiedź metaboliczną [8, 9, 16]. U chorych z postacią wczesną dodatni wynik wczesnego badania PET/TK jest również sygnałem ostrzegawczym dla lekarza prowadzącego. Doświadczenia jednak dotyczące wczesnej zmiany leczenia są znacznie skromniejsze niż w przypadku chorych z postacią zaawansowaną. Niemniej, w jedynym opublikowanym badaniu H10 grupy EORTC/LYSA/FIL wykazano, że chorzy z postacią wczesną choroby, u których stwierdzono dodatni wynik wczesnego badania PET/TK po 2 cyklach ABVD i zintensyfikowano leczenie dwoma cyklami BECOPPesK, mieli istotnie lepsze pięcioletnie przeżycie wolne od progresji (91% vs 77%) oraz całkowite przeżycie (96% vs 80%) w porównaniu z chorymi, u których takiej intensyfikacji nie dokonano [17].

Badanie PET/TK wykonywane na zakończenie leczenia pozwala również na szybką identyfikację pierwotnej

chemiooporności. U chorych z postacią zaawansowaną ryzyko niepowodzenia jest bliskie 90% w przypadku dodatniego wyniku badania PET/TK po zakończeniu leczenia. Zazwyczaj nie rekomenduje się ponownego pobrania węzła chłonnego celem weryfikacji obecności aktywnej choroby. W przypadku jednak jakiegokolwiek wątpliwości co do pierwotnego rozpoznania lub wątpliwości co do obecności aktywnej choroby taką weryfikację należy przeprowadzić przed skierowaniem chorego do leczenia II linii [11].

Niewielki odsetek z grupy pierwotnie opornych stanowią chorzy, którzy mimo uzyskania CMR doświadczają bardzo wczesnej (<3 miesiące) wznowy choroby objawiającej się nawrotem objawów klinicznych lub typowych zmian w badaniach laboratoryjnych. U tych chorych badanie PET/TK ma jedynie potwierdzić podejrzenie wznowy choroby. Jak już wspomniano wcześniej, rutynowe wykonywanie badań PET/TK po zakończeniu leczenia u chorych bezobjawowych nie jest zalecane [12, 13, 18].

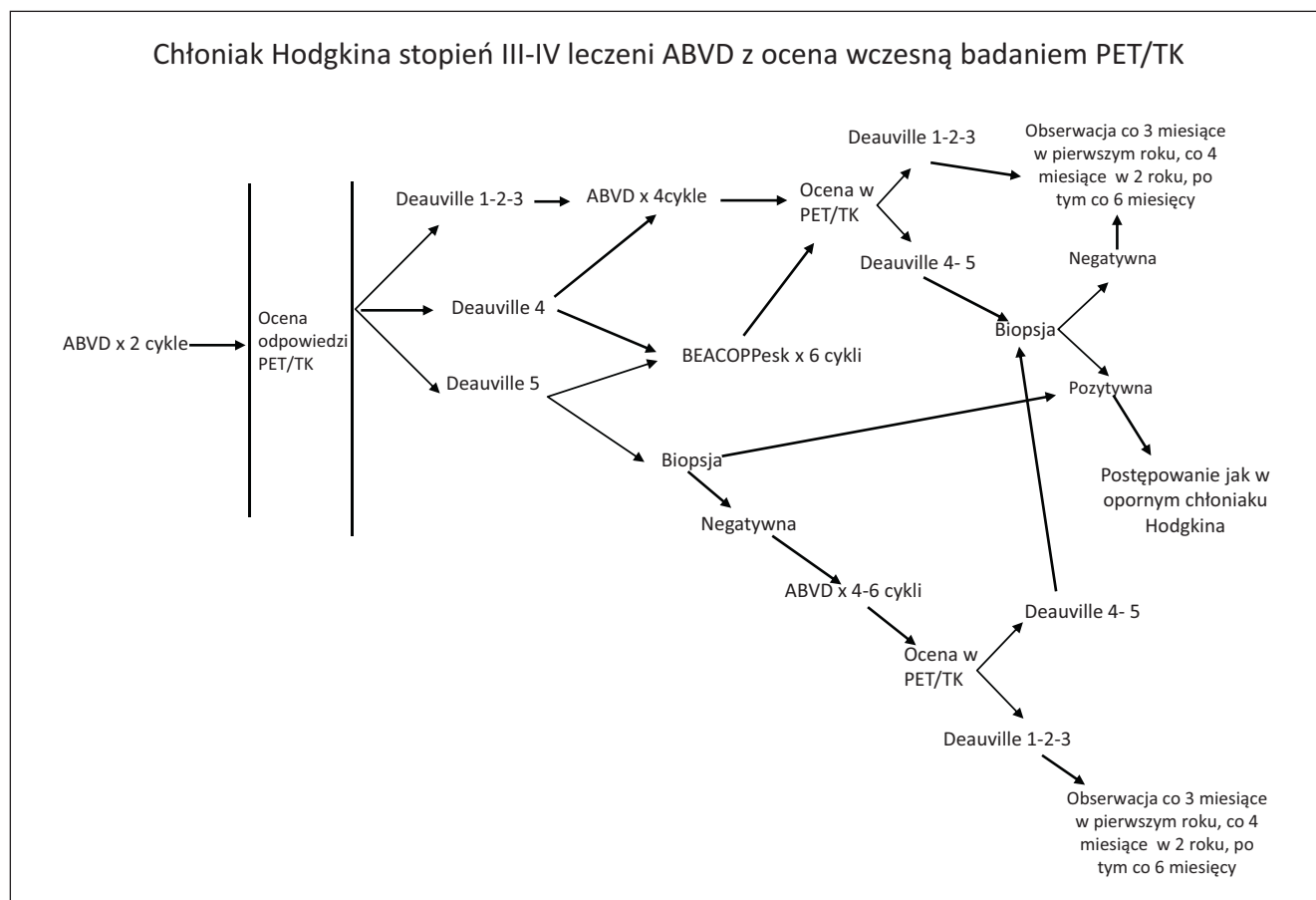
Diagnostyka postaci nawrotowych chłoniaka Hodgkina

Zasady postępowania przy nawrocie choroby do 12 miesięcy są podobne jak przy nawrocie bardzo wczesnym. Weryfikacja histopatologiczna nawrotu nie jest zalecana we wszystkich

przypadkach, raczej tylko przy wątpliwościach klinicznych [1, 11]. W przypadku jednak nawrotu choroby po 12 miesiącach badanie histopatologiczne zmiany podejrzanej o wznowę choroby jest obowiązkowe [1, 11]. Zdarzają się bowiem sytuacje zmiany podtypu chłoniaka Hodgkina, np. zmiana z podtypu stwardnienia guzkowego (NS) na dużo gorzej rokujący podtyp z deplecją limfocytów (LD) lub wręcz zmiany rozpoznania na chłoniaka niezziarnicznego. W przypadku np. nawrotu pod postacią chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) może to wynikać z obecności chłoniaka złożonego (tzw. *composite lymphoma*).

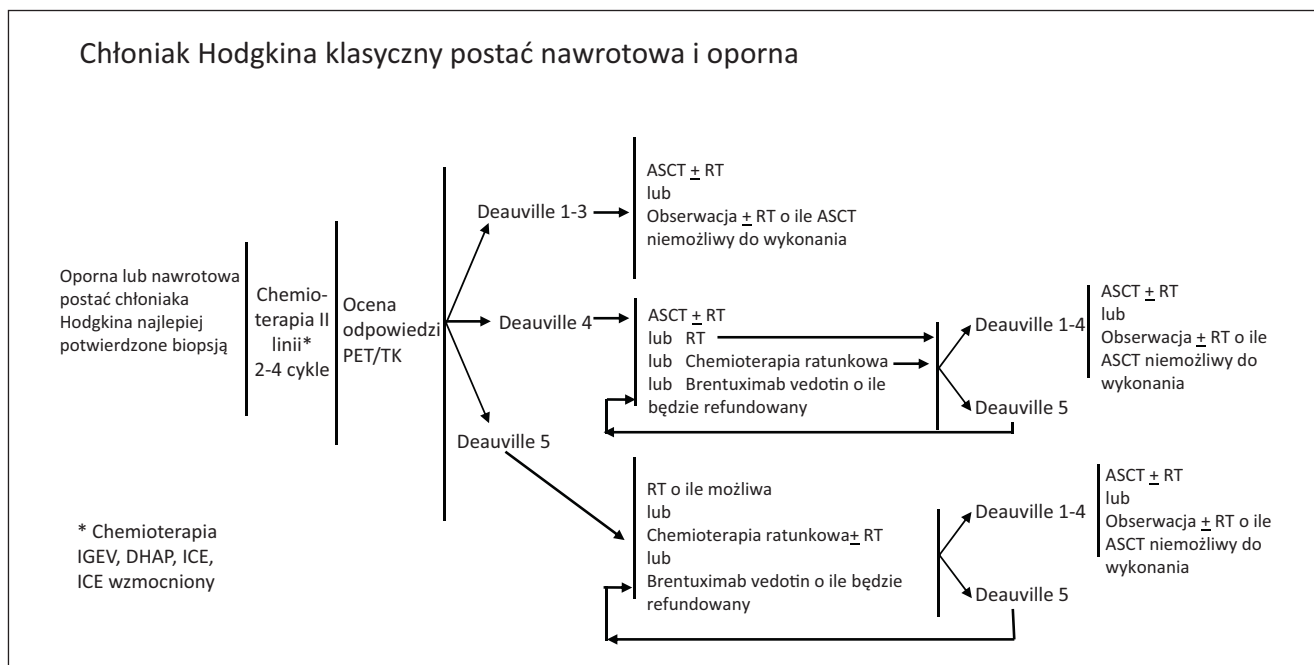
Rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku wczesnej identyfikacji opornej postaci chłoniaka Hodgkina – wczesna interwencja

Należy pamiętać, że wczesna identyfikacja opornych chorych ma przede wszystkim sens w trakcie standardowego leczenia ABVD. W przypadku zastosowania schematu BEACOPPesk doświadczeń z interpretacją wczesnego badania PET jest znacznie mniej. Wiadomo, że badania te są obciążone znacznym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Nie ma jeszcze powszechnie rekomendowanego postępowania w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku badania wczesnego PET/TK w trakcie standardowego leczenia ABVD.



Ryc. 2 – Proponowany przez autorów pracy sposób postępowania u chorych z chłoniakiem Hodgkina zaawansowanym (stopień III i IV) leczonych schematem ABVD z oceną wczesną za pomocą badania PET/TK

Fig. 2 – Proposed by authors ABVD treatment with interim PET adapted strategy in patients with advanced disease



Większość dotychczas opublikowanych badań wykorzystywał a leczenie schematem BEACOPP w wersji eskalowanej (4 do 6 cykli) celem przełamania oporności (Ryc. 2) [9]. U tak leczonych chorych prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji przez 3 lata wynosi około 60–70% [9].

Rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku oporności stwierdzonej po zakończeniu leczenia lub nawrotu choroby

Postępowanie w takich sytuacjach polega na próbie przełamania oporności poprzez podanie leczenia II linii z następującą auto-HCT (Ryc. 3). Celem leczenia II linii jest uzyskanie CMR lub przynajmniej PMR. Mimo że opublikowano szereg badań II fazy dotyczących leczenia ratunkowego w opornym/nawrotowym HL, nie istnieje powszechnie aprobowany złoty standard leczenia. Idealne leczenie II linii powinno być efektywne, a jednocześnie nie powinno ograniczyć możliwości zebrania komórek krwiotwórczych do przeszczepu. W praktyce klinicznej stosuje się najczęściej 4 schematy: DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna) [19], ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) [20] oraz ICE w wersji wzmocnionej (*augmented*; aICE) [21], GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) [22] oraz ostatnio IGEV (ifosfamid, gemcytabina etopozyd i winorelbina) [23]. Cykle chemioterapii powinny być podawane najpóźniej co 21 dni. Jednak tam, gdzie jest to możliwe, warto utrzymać rytm podawania chemioterapii co 15 dni (np. dla DHAP lub ICE), pod warunkiem uzyskania przynajmniej częściowej regeneracji hematologicznej: liczba neutrocytów obojętno-chłonnych jest $>0,8$ G/L, a liczba płytek >80 G/L. Wreszcie, niektórzy rekomendują BEACOPP w wersji eskalowanej, o ile

chory nie wyczerpał życiowej dawki antracyklin – 2 cykle. Nie ma żadnego opublikowanego prospektywnego badania porównującego skuteczność różnych schematów leczenia w leczeniu wznowy HL. Istnieje tylko jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność dwóch różnych schematów II linii, ale dotyczyło to chorych na chłoniaka DLBCL. Porównano schematy ICE i DHAP w połączeniu z rytuksymabem [24]. W badaniu tym nie wykazano żadnej różnicy między nimi, jeśli chodzi o odsetek odpowiedzi (R-ICE:63,5% vs R-DHAP 62,8%). Retrospektywne i stosunkowo mało liczne badanie porównujące skuteczność ICE wobec DHAP uwzględniające chorych z HL również nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w odsetku wszystkich odpowiedzi pomiędzy ICE (57%) i DHAP (48%) [25]. Odsetek wszystkich odpowiedzi po schemacie IGEV wynosi 81,3%, z czego CR 27,5% [23].

W praktyce klinicznej wybór terapii drugiej linii zależy więc od doświadczenia i preferencji ośrodka leczącego. Po rozpoznaniu wznowy, o ile chory wymaga leczenia systemowego i nie jest kandydatem do radioterapii ratunkowej, należy podać dwa cykle wybranego schematu chemioterapii i wykonać na kilka dni przed trzecim cyklem kontrolne badanie PET/TK. Należy pamiętać, że nie zawsze dodatnie badanie PET/TK wskazuje na brak odpowiedzi. Wychwył znacznika w innych lokalizacjach niż wznowa choroby, szczególnie jeśli w miejscach zajętych uzyskano odpowiedź metaboliczną, nie powinien być podstawą do uznania dotychczasowego leczenia jako niepowodzenia i jego zmiany na inne [1]. W przypadku uzyskania CMR kolejne 1–2 cykle chemioterapii powinno się połączyć ze zbiórką komórek macierzystych do przeszczepienia. Należy więc wybrać schemat o dużym prawdopodobieństwie skutecznej mobilizacji, taki jak ICE, IGEV lub DHAP (Ryc. 3). W przypadku leczenia

Tabela III – Proponowany schemat podawania bendamustyny z gemcytabiną u chorych z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina w III linii leczenia**Table III – Suggestion of bendamustine and gemcytabine treatment in patients with HL who failed second line treatment**

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania
bendamustyna	90 mg/m ²	i.v. 60 minut	1, 2 co 28 dni
gemcytabina	800 mg/m ²	i.v. 30 minut	1, 8 lub 4 co 28 dni
deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 3, 4 co 28 dni

* druga dawkę gemcytabiny w dniu 8. lub 4. można pominąć u chorych starszych lub chorych o wysokim ryzyku gorączki neutropeniczej.

pierwszo liniowego schematem BEACOPP w wersji eskalowanej zbiórce komórek macierzystych należy rozważyć nawet już po pierwszym cyklu chemioterapii II linii, ze względu na niebezpieczeństwo niepowodzenia mobilizacji [1]. Auto-HCT powinno być wykonane w ciągu 2–3 miesięcy od zakończenia leczenia II linii. W przypadku braku odpowiedzi lub uzyskania jedynie PMR po 2 cyklach należy zmienić schemat leczenia na inny, co do którego nie wykazano krzyżowej oporności z uprzednio stosowanym leczeniem i ponownie po 2 cyklach ocenić odpowiedź. Nie ma sensu kontynuowanie leczenia dłużej niż 4 cykle – zwiększa się tylko liczba powikłań [26]. Dlatego auto-HCT warto wykonać nawet w przypadku uzyskania jedynie częściowej odpowiedzi. U tych chorych najlepiej przed transplantacją należy przeprowadzić radioterapię przetrwałych zmian aktywnych metabolicznie, o ile tylko taka procedura byłaby możliwa. Choć auto-HCT w przypadku częściowej odpowiedzi jest skuteczna jedynie w 30% przypadków, to jednak pozwala ona na zahamowanie przebiegu choroby i zyskanie czasu u chorych bez trwałej odpowiedzi na rozpoczęcie poszukiwań alogenicznego dawcy szpiku. W przypadku braku w pełni zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego należy rozważyć coraz skuteczniejszą opcję transplantacji haploidentycznych, które zaczęto z powodzeniem wykonywać także w Polsce w wiodących ośrodkach transplantacyjnych.

Czy leczenie drugiej linii powinno zależeć od grupy ryzyka? Idea podziału chorych ze wznową na grupy ryzyka wynika z faktu chęci modulacji intensywności leczenia II linii. U chorych z grupy najwyższego ryzyka należy podjąć próbę leczenia możliwie najbardziej intensywnego (np. wzmocniony ICE) [21] z następczą podwójną transplantacją, w tym drugą z udziałem w kondycjonowaniu całkowitego napromieniania ciała (*total body irradiation*; TBI). U chorych mających dawkę drugą transplantacja może zastąpiona allo-HCT po zredukowanym postępowaniu. U chemiowrażliwych chorych z grupy pośredniego ryzyka jedna autotransplantacja jest wystarczająca, nie ma też wskazań do użycia TBI w kondycjonowaniu, natomiast należy pamiętać o radioterapii przed auto-HCT u wybranych chorych. Postępowanie u chorych z grupy standardowego ryzyka nie różni się w sposób istotny od chorych z grupy ryzyka pośredniego, w szczególności jeśli wznowa jest masywna, towarzyszą jej objawy B lub dotyczy lokalizacji uprzednio napromienionej. Jedynym wyjątkiem mogą być chorzy z bardzo późną wznową (>3 lat według Brusamolino i wsp. [27] i >5 lat wg. Kuruvilla i wsp. [11]), u których można zastosować konwencjonalną chemioterapię pod warunkiem, że wznowa nie jest masywna i nie dotyczy miejsca uprzednio napromienianego. Z punktu widzenia praktyki klinicznej wydaje się, że najlepszym odzwierciedleniem ryzyka choroby jest odpowiedź na

pierwsze dwa cykle chemioterapii drugiej linii. W przypadku uzyskania CMR rokowanie wydaje się dobre, w przypadku uzyskania jedynie PMR rokowanie jest pośrednie. Brak jakiegokolwiek odpowiedzi metabolicznej lub progresja metaboliczna w trakcie leczenia II linii rokuje bardzo źle i są to chorzy o najwyższym ryzyku niepowodzenia leczenia.

Postępowanie w przypadku chorych opornych na leczenie/leczenie ratunkowe

W przypadku nieuzyskania CMR po co najmniej dwóch odmiennych, bez krzyżowej oporności schematów leczenia II linii, dalsze leczenie klasyczną chemioterapią ma niewielkie szanse powodzenia. Dlatego leczeniem z wyboru jest zastosowanie leku brentuksymabu wedotinu w standardowej dawce 1,8 mg/kg co 21 dni (co najmniej 8 cykli), (Ryc. 3) [28]. Wprawdzie to leczenie nie jest w momencie pisania tego artykułu refundowane w Polsce, jednak można mieć nadzieję, że w niedługim czasie będzie. U młodszych chorych celowość zastosowania brentuksymabu wynika z faktu, że chorzy odpowiadający na to leczenie są kandydatami do wykonania procedury transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych i wtedy należy to traktować jako leczenie pomostowe.

Jedynie jeszcze osiągalne w Polsce i potencjalnie skuteczne leczenie obejmuje bendamustynę w monoterapii w dawce 120 mg/m² przez dwa dni lub z gemcytabiną i deksametazonem w dawce 90 mg/m² (Tab. III) [29, 30]. Leczenie to pozwala na uzyskanie odpowiedzi u około 40% chorych z pierwotną opornością, z czego u części (20–25%) można uzyskać nawet całkowitą odpowiedź. Mediana czasu odpowiedzi jest jednak krótka i wynosi około 5 miesięcy [31]. Przy podaniu 2 dawek gemcytabiny należy stosować czynniki wzrostu w profilaktyce pierwotnej u wszystkich chorych.

Istnieje też problem chorych z opornym HL i współistniejącą pancytopenią niebędących kandydatami do auto-HCT. Chorym tym można próbować przedłużyć życie niekiedy nawet o wiele miesięcy skojarzeniem winblastyny z bleomycyną lub skojarzeniem talidomidu z prednizonem.

Rola radioterapii ratunkowej u chorych opornych na chemioterapię

Nie należy zapominać o radioterapii ratunkowej w leczeniu opornych postaci HL, o ile tylko to możliwe. Decyzja o jej zastosowaniu w planie leczenia powinna być zindywidualizowana i powinna uwzględniać wcześniejsze napromienianie, odpowiedź na dotychczasowe leczenie ratunkowe oraz lokalizację wznowy. Radioterapia jest bardzo skuteczna

w postaciach wczesnych lub w przypadku choroby zlokalizowanej [32] – w szczególności sytuacja ta dotyczy chorych z masywnym zajęciem śródpiersia. Dlatego należy ją rozważyć na stosunkowo wczesnym etapie leczenia II linii, dopóki nie dojdzie do zbyt masywnej progresji i zajęcia płuc. U chorych z postacią zaawansowaną rola radioterapii ratunkowej nie została potwierdzona [32]. Wydaje się, że radioterapie ratunkową powinno się rozważyć, o ile wykaże się progresję metaboliczną lub/i anatomiczną choroby po 2 pierwszych cyklach chemioterapii (Ryc. 3) – w takiej sytuacji szansa bowiem uzyskania odpowiedzi po zmianie typu chemioterapii jest niezwykle mała. Kontynuacja chemioterapii u chemioopornego pacjenta prowadzi do dalszej progresji i utraty możliwości zastosowania radioterapii ratunkowej. Czas przeprowadzenia radioterapii – przed czy po auto-HCT, był przedmiotem dyskusji na specjalnej sesji radioterapeutycznej w czasie ostatniej konferencji w Lugano w 2015 roku, w której uczestniczył jeden z autorów pracy (RZ). Badań prospektywnych poświęconych temu tematowi nie ma, a dotychczasowe opublikowane doświadczenia są bardzo skromne – oparte na jednej dawno opublikowanej (16 lat temu) pracy, w której wykazano zwiększoną śmiertelność okołotransplantacyjną u chorych poddanych radioterapii śródpiersia w okresie do 50 dni przed auto-HCT lub jeśli pole napromieniania obejmowało duże obszary płuc [33]. W opinii ekspertów najważniejszym argumentem za stosowaniem radioterapii przed auto-HCT jest znacznie większa toksyczność hematologiczna radioterapii przy jej zastosowaniu po auto-HCT oraz ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów w szczególności zespołów mielodysplastycznych i białaczek. Dodatkowo podkreślono, że radioterapia przed auto-HCT ma działanie cytoredukcyjne, szczególnie przy braku pełnej odpowiedzi metabolicznej i anatomicznej po chemioterapii II linii, po trzecie pewność jej zastosowania przed transplantacją jest o wiele większa niż po transplantacji: w przypadku bowiem słabej regeneracji układu krwiotwórczego lub innej toksyczności narządowej po auto-HCT radioterapia często nie jest możliwa do zastosowania. Wreszcie podkreślano, że zastosowanie radioterapii przed auto-HCT jest bezpieczne – nie zwiększa toksyczności procedury auto-HCT – wymagany minimalny czas przerwy od zakończenia radioterapii do czasu rozpoczęcia kondycjonowania wynosi zaledwie 2–3 tygodni.

Wznowa choroby po auto-HCT

W przypadku wznowy choroby po auto-HCT leczeniem z wyboru jest brentuksymab lub, jeśli nie była stosowana, bendamustyna. W przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi należy u potencjalnych kandydatów rozważyć wykonanie transplantacji alogenicznej [11]. Tacy chorzy są również kandydatami do badań klinicznych, w szczególności do immunoterapii z użyciem przeciwciał anty-PD1.

Podsumowanie

Chłoniak Hodgkina jest chorobą wyleczalną u 85–90% chorych pod warunkiem dobrze zaplanowanego leczenia pierwszoliniowego i szybkiej identyfikacji chorych opornych na

standardowe leczenie. Szybka intensyfikacja leczenia (poprzez BEACOPPesk lub auto-HCT) u chorych nieodpowiadających na chemioterapię ABVD może u części z nich przełamać chemiooporność. Nadal bardzo ważną rolę odgrywa radioterapia w przypadku wznowy choroby w szczególności u chorych, u których dotąd radioterapii nie stosowano. Należy starać się ją zastosować przed planowaną auto-HCT. U około 10% chorych tylko zastosowanie alternatywnych sposobów leczenia, takich jak brentuksymab wedotinu z następczą transplantacją alogeniczną może poprawić rokowanie. O ile to możliwe, opornych chorych należy kierować do badań klinicznych z użyciem nowych cząstek. Nadal jednak u części chorych rozwija się oporność na wszelkie dostępne metody leczenia i nie można ich uratować.

Wkład autorów/Authors' contributions

JMZ – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. AD – koncepcja pracy, interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. RZ – zebranie danych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Van Den Neste E, Casasnovas O, Andre M, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013;98:1185–1195.
- [2] Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G, et al. Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004–2010. *Nowotw J Oncol* 2012;62:175–183.
- [3] Wannesson L, Bargetzi M, Cairoli A, et al. Autotransplant for Hodgkin lymphoma after failure of upfront BEACOPP escalated [bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone]. *Leuk Lymphoma* 2013;54:36–40.
- [4] Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L, et al. *Lancet Oncology* 2015. in press.
- [5] 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;20:221-230.
- [6] 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;32:3059-3068.
- [7] Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96:1280-1286.
- [8] Johnson PW, Federico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on Interim FDG-PET scans in advanced HODGKIN LYMPHOMA: First analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study [CRUK/07/033]. *Hematological Oncology* 2015;33(Supplement S1):100-180.
- [9] Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Interim Pet-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin Lymphoma [HL] Results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL DH0607 TRIAL. *Hematological Oncology* 2015;33 (Supplement S1):100-180.
- [10] Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007;92:771-777.
- [11] Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208-4217.
- [12] Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Annals of hematology* 2011;90:165-171.
- [13] Crocchiolo R, Fallanca F, Giovacchini G, et al. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Annals of hematology* 2009;88:1229-1236.
- [14] Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99:1107-1113.
- [15] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.
- [16] Danielewicz I, Malkowski B, Zaucha R, et al. Early treatment intensification with escalated BEACOPP in patients with Hodgkin's lymphoma not responding to ABVD therapy. *Acta oncologica* 2014;53:286-288.
- [17] Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-1194.
- [18] Zinzani PL, Stefoni V, Tani MF, et al. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781-1787.
- [19] Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology /ESMO* 2002;13:1628-1635.
- [20] Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH, et al. VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Bone marrow transplantation* 1998;21:969-974.
- [21] Moskowitz AJ, Schoder 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;16:284-292.
- [22] Baetz T, Belch A, Couban SI, 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology /ESMO* 2003;14:1762-1767.
- [23] Santoro A, Magagnoli M, Spina MP, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92:35-41.
- [24] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
- [25] Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer investigation* 2008;26:401-406.
- [26] Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:5074-5080.
- [27] Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009;10:550-565.
- [28] Graf SA, Gopal AK. Treatment of relapsed classical Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era. *Hematology /the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2014;2014:151-157.
- [29] Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol* 2014;166:140-142.
- [30] Kulikowski W, Cichożka E, Knopińska-Posłuszny W. Zastosowanie bendamustyny z gemcytabina i deksametazonem w leczeniu pierwotnie opornej postaci chłoniaka Hodgkina - doświadczenia własne ośrodka. *Acta Haematol Pol* 2013;44(Suppl 1):108.
- [31] Moskowitz AJ, Hamlin Jr PA, Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-460.
- [32] Eroglu C, Kaynar L, Orhan O, et al. Contribution of involved-field radiotherapy to survival in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *American journal of clinical oncology* 2015;38:68-73.
- [33] Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, et al. Thoracic radiation therapy before autologous bone marrow transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. PMH Lymphoma Group, and the Toronto Autologous BMT Group. *European journal of cancer* 1999;35:73-78.