

Hodgkinův lymfom seniorského věku

Heidi Móciková¹, Alice Sýkorová², Jana Marková¹

¹Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

²IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Hodgkinův lymfom (HL) je vyléčitelné nádorové onemocnění u 80 % až 90 % mladších pacientů, ale prognóza starších pacientů nad 60 let je výrazně horší. Starší pacienti představují 10–20 % ze všech případů HL. V důsledku horšího celkového zdravotního stavu a dalších přidružených onemocnění je jejich tolerance chemoterapie výrazně nižší ve srovnání s mladšími pacienty s nutností redukce dávek chemoterapie. Na základě literárních údajů a dat z českého registru HL jsou v článku shrnuty doporučení léčby, možná toxicita a prognóza pacientů v seniorském věku. V současnosti se i u starších pacientů zkouší nové léky samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií s cílem zvýšit účinnost a omezit nežádoucí účinky léčby.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, starší pacienti, chemoterapie, radioterapie.

Hodgkin lymphoma in elderly patients

Hodgkin lymphoma (HL) is a curable cancer in 80 % up to 90 % of younger patients but prognosis in elderly patients over 60 years is considerably worse. Elderly patients represent 10–20 % of all HL cases. Due to the worse performance status and various comorbidities in elderly patients their tolerance of chemotherapy is significantly lower when compared to younger patients. Based on the data from published literature as well as data from the Czech Registry of HL patients this article summarizes recommended treatment, possible toxicity and outcome of elderly patients with HL. Currently new drugs alone or in combination with chemotherapy are tested in order to improve efficacy and to reduce adverse events of treatment.

Key words: Hodgkin lymphoma, elderly patients, chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Populace pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) ≥ 60 let představuje heterogenní skupinu. Různý je jejich celkový stav výkonnosti, současně probíhající onemocnění a samozřejmě i prognóza. Méně než 10 % z nich je zařazeno do klinických studií. HL patří k nejlépe léčitelným nádorům. U pacientů nad 60 let je prognóza výrazně horší ve srovnání s mladší populací. Podle statistické analýzy bylo 5leté relativní přežití pacientů s HL v letech 2002–2006 v Německu 84,3 % a v USA 80,6 %. Hodnota přežití byla nejvyšší ve věkové skupině 15–29 let 97,6 %. U pacientů ve věku nad 60 let jen 57,5 % (1). Skupina seniorů s HL tvoří 10–20 % všech pacientů. Před zahájením jakékoliv léčby zemře 5 % seniorů. Německá studijní skupi-

na pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group, GHSG) zjistila v retrospektivní analýze starších pacientů vyšší výskyt podtypu HL se smíšenou buněčností (35 %) ve srovnání s mladší populací pacientů (19 %) a nižší podíl podtypu s nodulární sklerózou 41 % oproti mladším pacientům (66 %) (2). Ostatní podtypy HL se vyskytly se stejnou frekvencí u mladších i starších pacientů. U starších pacientů je onemocnění obvykle diagnostikováno v pokročilém stadiu, častěji se vyskytují B symptomy, pozitivita Epstein-Barrova viru a průběh onemocnění je agresivnější. Pacienti jsou v horším celkovém zdravotním stavu s řadou komorbidit (2). V důsledku přidružených onemocnění a vzniklé toxicity je v průběhu chemoterapie mnohdy nutné dávky redukovat.

Hodnocení celkového zdravotního stavu a komorbidit u starších pacientů

Prognózu zhoršuje nižší tolerance chemoterapie (3–6). Asi 50 % pacientů je primárně nevhodných k polychemoterapii. U těchto pacientů není definovaná standardní léčba (7–9). Podle studie SHIELD neměli křehcí pacienti s četnějšími komorbiditami užitek z ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), ani z jiných režimů polychemoterapie (5). GHSG zjistila nepřijatelnou toxicitu konvenční chemoterapie u seniorů s relapsem HL (9). Proto se klade velký důraz na hodnocení celkového zdravotního stavu, komorbidit a schopnosti zvládnout všední denní činnosti. Hodnocení podle Karnofského skóre nebo podle ECOG má význam přede-

Tab. 1. Léčebné režimy u pacientů ≥ 60 let

Studie Léčebný režim	Indikace	Výsledek (%)			Reference
		ORR (CR)	OS	PFS	
HD 10 4× ABVD + 30Gy IFRT 4× ABVD + 20Gy IFRT 2× ABVD + 30Gy IFRT 2× ABVD + 20Gy IFRT	≥ 18 let KS I–IIA/B bez RF	97,0 (96,3) 97,3 (96,6) 98,3 (97,3) 96,6 (96,3)	5letý OS 93,9 93,2 90,8 91,6	5letý PFS 96,9 97,3 96,3 96,6	Engert (12)
HD 13 2× ABVD + 30Gy IFRT 2× ABV + 30Gy IFRT 2× AVD + 30Gy IFRT 2× AV + 30Gy IFRT	≥ 18 let KS I–IIA/B bez RF	98,0 (97,0) 96,0 (95,0) 99,0 (98,0) 91,0 (89,0)	5letý OS 97,6 94,1 97,6 78,9	5letý PFS 93,5 82,1 89,6 98,1	Behringer (13)
RAPID 3× ABVD +/-30Gy IFRT PET3 neg. 3+1× ABVD +30Gy IFRT PET3 pos.	≥ 18 let KS I–II A/B +/- RF mimo MMT	74,6 25,4	3letý OS 99 97,1	3letý PFS 90,8 RTne 94,6 RTano	Radford (18)
HD14 4× ABVD + 30Gy IFRT vs. 2× BEACOPPesk + 2× ABVD + 30Gy IFRT	≥ 18 let KS I–II A/B +RF mimo IIB+MMT/EN	95,0 (93,8) 95,0 (94,5)	5letý OS 96,8 97,2	5letý PFS 89,1 95,4	von Tresckov (20)
RATHL 2× ABVD: PET2 neg. 4× ABVD vs. 4× AVD PET2/3 pos. BEACOPP esk. +/-RT	≥ 18 let Pokročilá stadia		3letý OS 97,2 97,6 87,8	3letý PFS 85,7 84,4 67,5	Johnson (21)
HD9 u starších pacientů 8× COPP/ABVD +/-RT vs. 8× BEACOPP bazální +/-RT	≥ 65let Pokročilá stadia	89 (77) 76 (76)	5letý OS 50 50	5letý FFTF 46 46	Ballova (23)
BACOPP 6–8× BACOPP	60–75 let Intermediární a pokročilá stadia	88 (85)	3letý OS 71	3letý PFS 60	Halbsguth (4)
CHOP 2–4× CHOP 21 + IFRT 6–8× CHOP21 +/-IFRT	≥ 60 let Časná st. Pokročilá st.	CR 91 93	3letý OS 91 79	3letý PFS 82 76	Kolstad (24)
PVAG 6–8× PVAG +/-RT na rezid. tumor	60–75 let Intermediární a pokročilá st.	81,4 (78)	3letý OS 66	3letý PFS 58	Böll (3)
VEPEMB 3× VEPEMB +IFRT 6× VEPEMB +/-RT	≥ 65let Časná st. Pokročilá st. (IIB–IV)	CR 98 58	5letý OS 94 34	5letý PFS 79 32	Levis (25)
SHIELD 3× VEPEMB +/-RT 6× VEPEMB +/-RT	≥ 65let Časná st. Pokročilá st. (IIB–IV)	CR 74 61	3letý OS 81 66	3letý PFS 74 58	Proctor (5)
3–6× ABVD +/-IFRT 3–6× VEPEMB +/-IFRT	65–80 let Všechna st.	96,3 88,9	5letý OS 77 63	5letý PFS 70 48	Zallio (26)

ORR – celková odpověď; CR – kompletní remise; PFS – přežití bez relapsu/progrese; OS – celkové přežití; ABVD – adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin; IF-RT – involved field radioterapie; EN – extranodální postižení; B(E)ACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; COPP/ABVD – cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison/ adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin; CHOP – cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednison; PVAG – prednison, vinblastin, doxorubicin, gemcitabin; VEPEMB – vinblastin, cyklofosfamid, prokarbazin, prednison, etoposid, mitoxantron, bleomycin

vším u mladších pacientů. Nevystihuje situaci u pacientů ≥ 60 let. Objektívni hodnocení rizika komorbidit bylo prezentováno u pacientů s ne-Hodgkinovými lymfomy. Prokázalo dvojnásobný počet úmrtí pacientů s komorbiditami (10). Komorbidit, funkční a biologické parametry byly hodnoceny i v rámci studie SHIELD: u křehkých pacientů nebyla podána chemoterapie VEPEMB (vinblastin, cyklofosfamid, prokarbazin, etoposid, mitoxantron a bleomycin, prednison). V retrospektivní studii Evense a spol. 95 starších komorbidních pacientů ve věku 60–89 let byl sice dosažen podíl celkových odpovědí 85 %,

ale bleomycinová toxicita se vyskytla ve 32 % případů a byla spojená až s 25% mortalitou (11). K rizikovým faktorům pro vznik bleomycinové toxicity patří vyšší věk, kumulativní dávka bleomycinu, renální insuficience, radioterapie plic, plicní onemocnění v anamnéze a kouření. Použití růstového faktoru neutrofilních leukocytů (granulocyte – stimulating factor, G-CSF) zvyšuje riziko vzniku bleomycinové toxicity. Multivariátní analýza této studie prokázala, že pro celkové přežití (overall survival, OS) byly statisticky významnými hodnotami věk nad 70 let ($p = 0,02$) a ztráta schopnosti vykonávat běžné

denní aktivity ($p = 0,04$). U pacientů, kteří z důvodu kardiotoxicity nejsou schopni tolerovat antracykliny, je možné použít režim bez antracyklinu, např. COPP (cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin, prednison). Vyhodnocení geriatrického skóre kormobidit (cumulative illness rating scale-geriatric, CIRS-G) a vyhodnocení schopnosti aktivit denního života (activities of daily living, ADL) s následnou úpravou léčby by se mělo stát standardem u pacientů v seniorském věku.

Léčba starších pacientů v časném stadiu bez rizikových faktorů

Výběr standardní nebo alternativní léčby první linie má zohlednit klinické zhodnocení pacienta. Cílem je minimalizovat toxicitu léčby a maximalizovat její účinnost. Je nutno si uvědomit, že u této skupiny pacientů nezvratí špatné výsledky jakýkoliv používaný terapeutický režim. Proto je vhodné zařazovat pacienty do klinických studií.

U starších pacientů bez významných komorbidit je indikována polychemoterapie ABVD. V časných stadiích I–II s nebo bez B symptomů a bez rizikových faktorů je indikována léčba 2 cykly ABVD nebo AVD (bez bleomycinu) v kombinaci s radioterapií 20Gy na postižené místa tzv. involved site (IS). Doporučení vychází ze studie GHSG HD10, která prokázala, že z hlediska hodnocení doby bez relapsu/progrese (freedom from treatment failure, FFTF a progression-free survival, PFS) jsou 2 cykly stejně účinné jako 4 cykly ABVD a 20Gy „involved field“ radioterapie (IF-RT) je stejně účinná jako 30Gy IF-RT (12). I při srovnání intenzivnějšího režimu 4 cykly ABVD a 30Gy IF-RT s méně intenzivním režimem 2 cykly ABVD a 20Gy IF-RT nebyl rozdíl ve FFTF a PFS (12). Ve studiích HD10 a HD13 (pro počáteční stadia bez rizikových faktorů) analyzovala GHSG retrospektivně skupinu starších pacientů, léčebných některou z těchto kombinací: 2 a 4 cykly ABVD a 2 cykly AVD s IF-RT (12–15). Vliv bleomycinu na plicní toxicitu nebyl přítomen u starších pacientů, kteří dostali pouze 2 cykly ABVD nebo AVD. Naproti tomu u pacientů léčených 4 cykly ABVD se bleomycinová toxicita vyskytla u 7/69 (10 %) pacientů se 3 letátními příhodami (12–15). Zavedení přesnějšího zobrazovacího vyšetření PET/CT umožnilo další zmenšení ozařovacího pole na „involved site“, které se stalo standardem i v České republice (16). Cílem protonové radio-

Tab. 2. Charakteristika pacientů ≥ 60 v českém registru HL ($n = 151$ pacientů)

Charakteristika	Počet	%
Počet pacientů	151	68,9/31,1
60–70 / > 70 let	104/47	
Muži/ženy	83/68	66,0/45,0
Medián věku (rozsah), roky	67 (60–83)	
Histologický podtyp		
Smíšená buněčnost	83	55,0
Nodulární skleróza	43	28,5
Na lymfocyty bohatý podtyp	5	3,3
Lymfocytární predominance	3	2,0
Neznámý	17	11,2
Klinické stadium		
Časné	21	13,9
Intermediární	35	23,2
Pokročilé	92	60,9
Neznámo	3	2,0
B symptomy – ano	87	57,6
Performance status ≥ 2	30	19,9
60–69/ ≥ 70 let	20/10	19,2/21,3
Mezinárodní prognostické skóre, IPS (0–1/2–3/4–7/neznámo)	7/28/35/22	7,6/30,4/38,1/23,9
GHSg rizikové faktory		
Extranodální postižení	45	29,8
Masivní mediastinální tumor	8	5,3
Postižení ≥ 3 oblastí LU	71	47,0
Sledování (medián, rozsah), roky	2,7 (0,1–15,8)	
Chemoterapie		
BEACOPP	9	6,4
ABVD	70	49,6
BEACOPP + ABVD	3	2,1
ABVD + COPP/ABV	15	10,6
PVAG + ABVD	1	0,7
AVD	1	0,7
COPP	18	12,8
GDP	1	0,7
GD	2	1,4
Stanford V	3	2,1
COP(P) + ABV/CHOP	10	7,1
Neznámo	8	5,7

terapie ve srovnání s fotonovou radioterapií je další omezení nežádoucích účinků radioterapie, zejména omezení kardiální a plicní toxicity (17). V současnosti o použití protonové nebo fotonové radioterapie rozhoduje komplexní onkologické centrum na doporučení radioterapeuta s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity. Výsledky studie RAPID, která na základě PET/CT srovnávala samostatnou chemoterapii oproti chemoterapii s IF-RT u časných stadií HL včetně pacientů ≥ 60 let bez „bulky“ masy v mediastinu prokázala mírné zlepšení PFS po přidání IF-RT u pacientů, kteří jsou PET-negativní po 3 cyklech ABVD (absolutní vzestup 3,8 %, relativní redukce rizika progresu 47 %), ale rozdíl v celkovém přežití nebyl prokázán (18). U starších pacientů je nutné časté sledování. Vzhledem k obavám z relapsu doporučují autoři studie kombinaci chemoterapie a radioterapie. Tuto strategii podporuje i mezinárodní studie EORTC/LYSA/FIL H10, která je komentovaná v následující kapitole (19). Přehled

účinnosti léčby u časných stadií bez rizikových faktorů je uveden v tabulce 1.

Léčba starších pacientů v časném stadiu s rizikovými faktory (intermediární stadium)

U starších pacientů v časných stadiích I, II s jedním nebo více rizikovými faktory: masivní mediastinální tumor, extranodální postižení, vysoká sedimentace, postižení ≥ 3 skupin lymfatických uzlin je současným standardem léčby 2 cykly ABVD + 2 cykly AVD s 30Gy IS-RT nebo 4 cykly AVD s 30Gy IS-RT. Výjimkou je klinické stadium IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením – tito pacienti se léčí režimem pro pokročilá stadia. Doporučení pro léčbu starších pacientů v intermediárním stadiu vychází ze studie GHSg HD14 (20), která srovnávala intenzivnější režim 2 cykly eskalovaného BEACOPP (eBEACOPP: bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid,

vinkristin, prokarbazin a prednison) a 2 cykly ABVD se standardním režimem 4 cykly ABVD. Po chemoterapii u obou ramen následovala radioterapie 30Gy IF-RT. 2 cykly eBEACOPP a 2 cykly ABVD jsou účinnější z hlediska FFTF a PFS. Studie ale neprokázala zlepšení celkového přežití. Vzhledem k vysoké toxicitě režimu eBEACOPP zůstává standardem léčby intermediárních stadií HL u starších pacientů ≥ 60 let ABVD jak uvádíme výše, s vynecháním bleomycinu od začátku léčby nebo po 2 cyklech ABVD (14, 15). Doporučení ohledně protonové nebo fotonové radioterapie je stejné jako u časných stadií HL bez rizikových faktorů. Podle mezinárodní studie EORTC/LYSA/FIL H10 s 1 925 pacienty v časném stadiu HL s nebo bez rizikových faktorů mělo po 2 cyklech ABVD trvajících pozitivní nález na PET/CT 361 (18,8 %) pacientů (19). Interim analýza prokázala víc progres v experimentálních ramenech bez „involved node radiotherapy“ (IN-RT) ve srovnání se standardní kombinací chemoterapie s radioterapií v časných stadiích s nebo bez rizikových faktorů. Nábor do experimentálních ramen s časným PET negativním nálezem bez radioterapie byl předčasně ukončen. V mediánu sledování 4,5 roku závěrečné hodnocení studie prokázalo, že vynechání radioterapie vede ke zvýšenému riziku relapsu. Studie RAPID a EORTC/LYSA/FIL H10 prokázaly, že časný PET nález po 2 cyklech ABVD je prognostický, ale ne prediktivní v otázce vynechání radioterapie u PET negativních pacientů. I když PET nebyl prediktivní pro časnou kontrolu nemoci, je nutné delší sledování k vyhodnocení dlouhodobých nežádoucích účinků. Přehled účinnosti léčby u časných stadií s rizikovými faktory (tj. u intermediárních stadií) je uveden v tabulce 1.

Léčba starších pacientů v pokročilém stadiu

Strategie léčby seniorů představuje výzvu pro zavedení nových terapeutických postupů. Je ovšem obtížné provést studii při nízkém počtu starších pacientů vhodných k zařazení. Za standard léčby této skupiny pacientů považujeme chemoterapii 2 cykly ABVD + 4 cykly AVD (s vynecháním bleomycinu od 3. cyklu při dosažení PET negativity po 2 cyklech ABVD). V případě přetrvávání PET positivity i po ukončení chemoterapie je indikována radioterapie 30Gy na PET pozitivní reziduum. Doporučení vynechání bleomycinu vychází z mezinárodní randomizo-

vané studie RATHL u pokročilých stadií HL, do které byli zařazeni pacienti ve věku od 18 do 79 let (21). Vynechání bleomycinu u PET negativních pacientů po 2 cyklech ABVD vedlo k nižší plicní toxicitě ve srovnání s pokračujícím ABVD bez ztráty účinnosti léčby.

Snaha zlepšit výsledky léčby u starších pacientů s HL v pokročilém stadiu vedla k použití různých režimů, které jsou uvedeny v tabulce 1. U pacientů do 60 let je standardem 6 cyklů eBE-ACOPP (22). Pacienti ≥ 60 let však netolerují ani bazální BEACOPP (21 % akutní mortalita). U dříve hojně používané chemoterapie COPP/ABVD byla pozorována mortalita 8 % (23). Rovněž modifikace chemoterapie BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison) bez etoposidu byla příliš toxická a v průběhu sledování 33 měsíců vedla k 30 % úmrtnosti (4).

Chemoterapie CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, prednison, vincristin) byla retrospektivně hodnocena na malém souboru starších pacientů s HL se slibnou účinností a tolerovatelnou toxicitou (24). Režim PVAG (prednison, vinblastin, doxorubicin, gemcitabin) je sice účinný, ale toxicita se vyskytla až u 70 % starších pacientů (3). Gemcitabin může způsobit závažnou plicní toxicitu. Režim VEPEMB s redukovanou intenzitou byl použit ve studii fáze II u starších pacientů s HL s dobrou tolerancí, účinností a akceptovatelnou toxicitou (25). Prospektivní nerandomizovaná studie SHIELD rovněž potvrdila povzbuzující výsledky režimu VEPEMB u starších pacientů s HL, i když přísná selekce starších pacientů mohla ovlivnit výsledky léčby (5). Zallio a spol. v prospektivní randomizované studii fáze III srovnávali ABVD s režimem VEPEMB u 54 pacientů ve věku 65–80 let ve všech stadiích: statisticky nevýznamně byl lepší PFS a OS u režimu ABVD. V rameni ABVD se vyskytla kardiální a plicní toxicita u 4 pacientů a celková mortalita spojená s léčbou byla 4 % (26). Nízká toxicita obou režimů byla dána striktní selekcí pacientů na základě souhrnného geriatrického vyhodnocení (Comprehensive Geriatric Assessment), která vyloučila ze studie velmi křehké pacienty.

Léčba relabovaných/refrakterních HL u starších pacientů

Výsledky léčby u relabovaných nebo refrakterních HL jsou špatné. Standardní doporučení pro druhou linii léčby neexistuje. Nejlépe je zařadit

tyto pacienty do prospektivních studií. Doporučení pro použití nových léků je uvedeno v další kapitole, viz níže. V relapsu je možné použít bendamustin. Podle celkového zdravotního stavu a komorbidit a po zvážení redukce dávek lze podat polychemoterapii COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), DHAP (dexametason, cisplatina, cytarabin), ESHAP (etoposid, metylprednisolon, cytarabin a cisplatina), GCD (gemcitabin, karboplatina, dexametason), ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid), IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin), MINE (etoposid, ifosfamid, mesna, mitoxantron). Za paliativní přístup se považuje použití monochemoterapie, případně radioterapie.

Nové léky v léčbě starších pacientů

I u této skupiny pacientů se zkouší nové léky jako je brentuximab vedotin, klíčové molekuly imunitních rekací – checkpoint inhibitory anti PD (programmed death)-1 jako je nivolumab (27) nebo pembrolizumab (28). Zkoušejí se samostatně, v kombinaci s chemoterapií nebo s dalšími novými léky. Brentuximab vedotin (BV) je konjugát monoklonální protilátky namířené proti CD30, která je kovalentně vázaná na antimikrotubulovou látku monomethylauristatin E (MMAE). Standardně se používá u pacientů s HL v relapsu/progresi po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo u pacientů nevhodných k ASCT v relapsu/progresi po 2 liniích léčby (29, 30). BV v monoterapii byl použit ve studii fáze II v první linii léčby u starších pacientů s HL nevhodných k systémové polychemoterapii. Podíl celkové odpovědi (overall response rate, ORR) byl 92 %, z toho 73 % kompletních remisí (31). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla periferní senzitivní polyneuropatie (78 %). Toxicita stupně 3 se vyskytla u 30 % pacientů, nejčastěji u pacientů s rizikovými faktory (46 % vs. 14 % bez rizikových faktorů): diabetes mellitus, a/nebo hypotyreóza. Farmakokinetika BV u starších HL nebyla ovlivněna věkem. Echelon 1 je mezinárodní multicentrická randomizovaná studie fáze III pro pacienty v pokročilém stadiu HL (IIB-IV) včetně starších ve věku ≥ 60 let v první linii léčby, která srovnávala standardní léčbu 6 cyklů ABVD oproti 6 cyklům AAVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastin, dakarbazin) (NCT 01712490). Nábor do studie byl ukončen a čeká se na definitivní výsledky. V dalších studiích se u starších pacientů s HL zkoumá sekvenční podání BV a AVD a kombinace BV s dakarbazinem nebo

s bendamustinem (NCT 01476410, NCT 01868451 a NCT 01716806). Kombinace BV s nivolumabem se zkouší v první linii léčby u starších pacientů s HL (NCT 02758717) a také při relapsu (NCT 02572167). V této indikaci se zkouší nivolumab v monoterapii (NCT 0218738) a pembrolizumab v monoterapii (NCT 02453594). V relapsu se zkoušel na malých souborech pacientů i everolimus a lenalidomid.

Analýza dat pacientů z českého registru HL

Podle údajů z Národního onkologického registru v letech 2006–2010 je incidence HL v České republice 260 nových případů HL ročně s mírnou převahou mužů (145 pacientů/rok), což představuje 2,5 nových případů HL v přepočtu na 100 000 obyvatel. V dlouhodobém sledování je incidence HL relativně stabilní. Medián věku v době diagnózy HL je 38 let a průměr 44 let. V českém registru HL bylo v letech 2000 až 2016 registrováno 151 pacientů s klasickým HL ve věku ≥ 60 let (11 % z celkového počtu). U seniorů s klasickým HL se nejčastěji vyskytoval podtyp se smíšenou buněčností (55 %) a podtyp s nodulární sklerózou (29 %), ostatní podtypy byly zastoupeny s nižším podílem (podtyp neurčen 11 %, na lymfocyty bohatý HL 3 %, podtyp s lymfocytární deplecí 2 %). Uvedené rozložení podtypů HL bylo zachováno ve věkové skupině 60–69 let a i ve věku ≥ 70 let. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 2. Celková odpověď po 1. linii léčby byla dosažena u 70,9 % (kompletní remise u 57,6 %), stabilní nemoc u 0,7 %, primární progresi u 7,3 % a u 21,2 % pacientů nebylo možné odpověď hodnotit. Z pacientů, kteří odpověděli na 1. linii léčby se relapsy vyskytly u 12,6 %. 3 pacienti podstoupili vysokodávkovanou chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk ve věku 61, 63 a 64 let. Při hodnotě mediánu sledování 32,9 měsíců (rozsah 0,6–190 měsíců) u 132 hodnotitelných pacientů bylo 3leté PFS 69,7 % (95 % IS 61,0–78,3) a 3leté OS 75,2 % (95 % IS 66,7–83,6), 5leté PFS 62,6 % (95 % IS 52,8–72,4) a 5leté OS 69,6 % (95 % IS 60,2–79,0). Medián PFS byl 7,9 let a medián OS 10,2 let. Žije celkem 53,6 % pacientů. 31,8 % (48 pacientů) zemřelo: 11 na progresi HL, 14 na toxicitu léčby, 13 v důsledku jiných příčin a u 10 pacientů je příčina úmrtí neznámá.

Závěr

Výsledky léčby a prognóza starších pacientů ≥ 60 let registrovaných v českém registru HL je srovnatelná s literárními údaji. Dlouhodobé přežití

bylo závislé na použití režimu s antracyklinem. Vzhledem k příznivému profilu toxicity a předběž-

ně slibným výsledkům nových léků (brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab) se předpo-

kládá jejich zařazení do standardní léčby starších pacientů v první linii terapie i v terapii relapsů.

LITERATURA

1. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. GEKID Cancer Survival Working Group. Improved population level survival in younger Hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. *Br J Haematol* 2014; 164: 851–817.
2. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5052–5060.
3. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118: 6292–6298.
4. Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood* 2010; 116: 2026–2032.
5. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Prospective evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin Lymphoma (HL) aged sixty years or over: the SHIELD Study. *Blood* 2012; 119: 6005–6015.
6. Evens AM, Hong F, Gordon LJ, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *B J Haematol* 2013; 161: 76–86.
7. Halbsguth TV, Böll B, Borchmann P, et al. The unique characteristics and management of patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6: 164–171.
8. Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J, et al. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 421–428.
9. Böll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4431–4437.
10. Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, et al. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol* 2005; 129: 597–606.
11. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 2012; 119: 692–695.
12. 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: 640–652.
13. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385: 1418–1427.
14. Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1522–1529.
15. 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: 2189–2192.
16. Specht L, Yahalom I, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854–862.
17. Dědečková K, Mociková H, Marková J, et al. Proton radiotherapy for mediastinal Hodgkin lymphoma: single institution experience. *Haematologica* 2016; 101 (s5).
18. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598–1607.
19. Raemaekers JM, André 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.
20. 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: 907–913.
21. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419–2429.
22. 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: 1791–1799.
23. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9 elderly). *Annals of Oncology* 2005; 16: 124–131.
24. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 570–576.
25. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Inter-gruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Annals of Oncology* 2004; 15: 123–128.
26. Zallio F, Tamiasso S, Monagheddu C, et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2016; 172: 879–888.
27. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319.
28. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016 Jun 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3467> [Epub ahead of print].
29. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1812–1821.
30. Younes A, Gopal K, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–2189.
31. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 2015; 126: 2798–2804.