

Imunoterapie v léčbě klasického Hodgkina lymfomu

Jozef Michalka, Andrea Janíková, Zdeněk Král

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Klasický Hodgkinův lymfom je v současnosti jedním z nejlépe léčitelných nádorů vůbec. Velká většina pacientů dosáhne po ukončení první linie onkologické léčby trvalé remise, a pokud ne, potenciálně kurativní mohou být i další linie. V případě selhání konvenčních terapeutických postupů na bázi chemoterapie a radioterapie je indikována léčba s inovativními léčivými přípravky; brentuximab vedotinem a PD-1 inhibitory, někdy souhrnně označovanými jako imunoterapie. Podobně jako v léčbě solidních nádorů, tak i v případě klasického Hodgkina lymfomu se imunoterapie ukázala jako mimořádně účinná i u silně předléčených nemocných, navíc s příznivým profilem toxicity. Z tohoto důvodu je nyní snaha zařadit tyto léčiva i do časnějších fází onkologické léčby, případně kombinovat s jinými protinádorovými léky. Tento souhrn poskytuje stručný přehled dosavadních výsledků a současných indikací imunoterapie v léčbě klasického Hodgkina lymfomu, a nakonec zmiňuje možnosti jejího budoucího využití v této indikaci.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, brentuximab vedotin, PD-1 inhibitory, nivolumab, pembrolizumab.

Immunotherapy in the treatment of classic Hodgkin lymphoma

The classic Hodgkin lymphoma is nowadays one of the most treatable tumours of all. The majority of patients reach durable remission after completion of the first-line treatment, but even subsequent therapies can be potentially curative. In case of failure of the conventional treatment based on chemotherapy and radiation therapy, innovative therapy is indicated, namely brentuximab vedotin and PD-1 inhibitors, also called immunotherapy. Similarly to solid cancer therapy, immunotherapy seems highly effective, even in cases of the classic Hodgkin lymphomas with heavily pre-treated patients, in addition with a favourable toxicity profile. This is the reason why these drugs are being tested in earlier phases of cancer treatment, or combined with other anti-cancer drugs. This review provides a brief summary of therapy outcomes and current indications of immunotherapy in the treatment of the classic Hodgkin lymphoma and discusses possibilities of future therapeutic strategies.

Key words: Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, PD-1 inhibitors, nivolumab, pembrolizumab.

Úvod

Velmi dobrá prognóza nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem (CHL) souvisí nejen s vysokou citlivostí této nemoci na chemoterapii a radioterapii, ale částečně závisí i od věku a klinického stadia nemoci. Zatímco mladší pacienti, indikováni k intenzivní chemoterapii režimem eskalovaný BEACOPP (cyklofosfamid, adriamycin, etoposid, vincristin, bleomycin, prednison, procarbazin), mají i v případě pokročilých stadií excelentní vý-

sledky léčby s 5letým přežitím bez progresu (PFS) kolem 90 % (1), nemocní starší 60 let mají z řady důvodů prognózu horší. Častěji jsou diagnostikováni v pokročilém stadiu nemoci, mívají více přidružených komorbidit, jsou obvykle v horší celkové kondici a nejsou směřováni k intenzivní chemoterapii (2). Nakonec v 5–10 % všech případů je nemoc primárně refrakterní a až u 10–30 % pacientů může lymfom po dosažení kompletní remise úvodní léčbou relabovat (3). Zhruba polovina ze všech

relapsů jsou pacienti mladšího věku, tito jsou některým ze záchranných chemoterapeutických režimů směřováni k vysokodávkované (high-dose; HD) chemoterapii s následnou autologní transplantací periferních kmenových hemopoetických buněk (autoPBSCT) a očekávanou kurabilitou kolem 50–60 % (4). Relaps CHL po autologní transplantaci byl donedávna shledáván prakticky infaustní a medián celkového přežití (OS) se pohyboval mezi 7,3–25 měsíci (5). Lepší vyhlídky přišly

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zdeněk Král, CSc., kral.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno
a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 221–225

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2020

až v několika posledních letech se zavedením inovativních léčiv, a to konkrétně brentuximab vedotinu a PD-1 (programmed cell death protein-1) inhibitorů, označovaných taky jak checkpoint inhibitorů (CPI), nebo anti-PD-1 cílená terapie, z nichž jsou pro léčbu nemocných s cHL v současnosti registrovány nivolumab a pembrolizumab.

Brentuximab vedotin (BV)

Je konjugát monoklonální protilátky anti-CD30 s léčivem (ADC) monometylaureistatinem E (MMAE). Nejedná se tedy o imunoterapii v pravém slova smyslu, stručný přehled uvádíme pro úplnost kontextu v rámci přehledu současné léčby cHL. Diagnostické maligní Hodgkin-Reed-Sternbergovy (HRS) buňky u cHL prakticky standardně exprimují povrchový antigen CD30. Po navázání BV dojde k endocytóze léčiva a uvolnění MMAE do cytoplazmy buňky, které vede k disrupci mikrotubulární sítě a buněčné smrti. BV je v současnosti v České republice (ČR) indikován a má stanovenou úhradu v léčbě dospělých pacientů cHL ve třech indikacích:

- v monoterapii relapsu po autoPBSCT
- ve třetí linii léčby v případech, kdy HD chemoterapie a autoPBSCT nepředstavuje léčebnou možnost
- v primární konsolidaci po autoPBSCT u pacientů ve vysokém riziku dalšího relapsu

Za vysoké riziko relapsu/progrese po autoPBSCT se považuje situace, kdy jsou u pacienta přítomny alespoň 2 z následujících rizikových faktorů:

- relaps cHL, který se objevil po < 12 měsících nebo cHL refrakterní vůči léčbě první linie
- nejlepší odpověď parciální remise (PR) nebo stabilní nemoc (SD) na poslední záchrannou terapii před autoPBSCT
- relaps s extranodálním postižením před autoPBSCT
- přítomnost B symptomů u prvního relapsu před autoPBSCT
- dvě nebo více předchozích záchranných chemoterapií

Standardní dávkování BV v těchto indikacích je 1,8 mg/kg každé 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů. Dávka se vypočítává na maximální váhu pacienta 100 kg a v případě nutnosti redukce se volí dávka 1,2 mg/kg, a to zejména

v případě objevení se periferní senzorické a/ nebo motorické neuropatie stupně 2 a 3. Další z nejčastějších nežádoucích účinků jsou neutropenie, exantém, dyspepsie, infekce horních dýchacích cest, reakce související s infuzí, myalgie, artralgie a únava. BV má ještě čtvrtou indikaci, a to v kombinaci s chemoterapií AVD (adriamycin, vinblastin, dacarbazin) v první linii léčby IV. klinického stadia cHL, ale v této indikaci nemá v ČR stanovenou úhradu a v současnosti se ani běžně nepoužívá (6). Celková léčebná odpověď na brentuximab v monoterapii relapsu cHL po autoPBSCT je relativně vysoká (ORR 75 %), kompletní remisi (CR) dosáhne asi třetina nemocných a medián trvání léčebné odpovědi u pacientů v CR jsou necelé 2 roky (7). Medián přežití bez progrese (PFS) je 9,3 měsíců, celkově jen asi 10 % takto léčených pacientů dosahuje trvalých remise, a tak většina pacientů nakonec do jednoho roku bohužel potřebuje další účinnou léčbu (8). Ve studii AETHERA se BV podával pacientům v primární konsolidaci po autoPBSCT, kteří měli některý z definovaných rizikových faktorů pro další relaps. Výsledkem bylo zlepšení 2letého PFS proti placebu (63 % vs. 51 %) a medián PFS vyšší téměř dvojnásobně (24,1 měsíců vs. 42,9 měsíců) (9). Kombinovaná léčba BV s bendamustinem (režim BBV) v záchranné terapii cHL v rámci klinických studií vykazuje lepší výsledky než obvykle používané chemoterapeutické režimy na bázi platiny nebo gemcitabinu. Zatím není zavedeným standardem, ale výsledky ORR 84,2–93 % a CR 74–78,9 % za příznivého profilu toxicity ukazují tuto kombinaci jako mimořádně efektivní nástroj k dosažení remise před provedením autoPBSCT (10, 11).

PD-1 inhibitory v terapii Hodgkinova lymfomu

Chromozomální analýzy diagnostických HRS buněk u cHL prokazují chromozomální alterace 9p21.1, které resultují v nadměrnou expresi ligandů PD-L1 a PD-L2 (programmed cell death ligand 1 a 2), dále indukovanou JAK/STAT signalizací. Vazbou těchto ligandů na PD-1 receptory T-lymfocytů nádorové buňky unikají přirozenému imunitnímu dohledu a způsobují exhauci protinádorových T-lymfocytů. Tuto inhibiční vazbu lze zrušit pomocí monoklonálních protilátek; PD-1 inhibitorů. Je také prokázáno, že nízká exprese PD-L1 u HRS buněk predikuje horší léčebnou odpověď na

terapii PD-1 inhibitory (12). Specifický mechanismus účinku imunoterapie resultuje i v řadě odlišností oproti vedení konvenční onkologické léčby, například i při hodnocení léčebné odpovědi podle PET/CT. Zatímco pro konstatování kompletní a parciální remise se stejně jako u jiných maligních lymfomů uplatňují kritéria Lugano klasifikace dle Cheson z r. 2014 (13), pro progresi lze použít modifikaci tohoto doporučení dle LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria) kritérií z r. 2016 (14 a Tab. 1). Důvodem jsou dokumentované pseudoprogrese a opožděný účinek v úvodních fázích léčby PD-1 inhibitory, které mohou být mylně interpretovány a vést lékaře k předčasnému ukončení jejich podávání. Pro rozhodnutí o ukončení léčby v důsledku progrese se proto doporučuje imunoterapii nepřerušovat, provést kontrolní PET/CT sken s odstupem 2–3 měsíců se zhodnocením dynamiky sledovaných nálezů, a pokud možno, progresi histologicky verifikovat. Některé novější publikace dále zmiňují přístup „therapy beyond progression“, tj. pokračování v léčbě i při prokázané progresi, s očekávaným přínosem pro klinicky stabilní a asymptomatické pacienty ve smyslu zlepšení OS 1 rok od progrese a prodloužení doby do nutnosti zahájení další onkologické léčby (15). Efektivní je i opakování léčby (re-treatment) u pacientů předtím příznivě odpovídajících na léčbu PD-1 inhibitory. Dosud vyhodnocená data jsou sice z malých souborů pacientů, ale deklarující ORR 75–100 % na re-treatment (16, 17)! V současnosti jsou z kategorie PD-1 inhibitorů v léčbě nemocných s cHL registrovány léčiva nivolumab a pembrolizumab.

Nežádoucí účinky PD-1 inhibitorů

Nelze konstatovat, že by měla imunoterapie menší toxicitu než konvenční onkologická léčba, ale jedná se o jiné spektrum nežádoucích účinků. Mezi potenciálně nejzávažnější patří imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou mít za následek ukončení imunoterapie a nutnost podávání vysokých dávek kortikosteroidů. Imunitní pneumonitida včetně intersticiálního plicního postižení se během léčby nivolumabem a pembrolizumabem může vyskytnout u 1,2–4,3 % pacientů, z toho 3–5 stupně u 0,9–1,6 % případů. Imunitní kolitida

(včetně průjmu) se může objevit u 1,8–13,1 % pacientů (stupeň 3–5 u 1,2–1,6 %) a imunitní hepatitida u 0,8–6,7 % pacientů (stupeň 3–5 u 0,6–1,6 %). Další, již méně časté jsou: imunitní nefritida a renální dysfunkce, různé endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, reakce spojené s infuzí (infusion-related reactions), cytopenie a široká škála laboratorních abnormalit, jak je podrobně uvedeno v SPC jednotlivých léčivých přípravků. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků se řeší přerušáním podávání léčivého přípravku a podáním kortikosteroidů, například SoluMedrol 1–2 mg/kg/den s postupně se snižujícím dávkováním. Pacienti léčení imunoterapií by měli být vybaveni informační kartičkou s popisem možných vedlejších účinků a kontakty na poskytovatele zdravotní péče kvůli zajištění adekvátního řešení případných komplikací (18, 19).

Nivolumab

Je aktuálně nejčastěji používaným PD-1 inhibitorem v léčbě cHL. Je indikován a hrazen v monoterapii relabujících/refrakterních případů cHL (rr cHL) po autoPBSCT, a to i u pacientů dosud brentuximab vedotinem nepředléčených. Dávkování je 240 mg intravenózně s opakováním každé 2 týdny do progresu, nebo do neakceptovatelné toxicity. Dosud vyhodnocené výsledky klinických studií Checkmate-039 a Checkmate-205 prokazují vysokou účinnost nivolumabu s ORR 66–87 % (CR 9–17 %, PR 53–70 %). První rok přežívalo bez progresu 49–69 % pacientů a medián PFS byl 10–14,7 měsíců. Imunologická toxicita byla převážně stupně 1 a 2, akceptovatelná a řešitelná (20, 21, 22). Známe jsou výsledky interimanalýzy klinické studie hodnotící kombinaci nivolumabu s brentuximab vedotinem u 61 nemocných s prvním relapsem cHL (před autoPBSCT) s dosažením ORR v 82 % a CR v 61 %. Medián věku zařazených pacientů byl 36 let, až 90 % z nich mělo v první linii režim ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), který je v USA preferován před režimem BEACOPP (v této studii podán v předchozí léčbě pouze 2 pacientům). Nežádoucí účinky se sice vyskytly u převážné většiny pacientů, ale většina z nich byla nízkého stupně závažnosti (23). V ČR se tato záchranná léčba standardně nepoužívá, obě léčiva využíváme nejdříve ve třetí linii léčby a samostatně.

Pembrolizumab

Je indikován pro dospělé pacienty s relapsem cHL po léčbě brentuximabem, ale předchozí selhání autologní transplantace, na rozdíl od nivolumabu, není podmínkou. Bohužel, v ČR zatím nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a tak v případě podání je potřeba nejprve žádat souhlas zdravotní pojišťovny s jeho úhradou. Doporučené dávkování je 200 mg intravenózně každé 3 týdny, případně 400 mg každých 6 týdnů. V klinických studiích byl pembrolizumab podáván maximálně 2 roky (resp. 35 cyklů). Aktualizované výsledky klinické studie Keynote-087 po dvouletém sledování 210 zařazených pacientů s rr cHL prezentuje ORR 71,9 % (CR 27,6 %, PR 44,3 %) a medián trvání léčebné odpovědi 16,5 měsíců (24). Přímé srovnání s nivolumabem nemáme k dispozici, na základě dostupných dat však můžeme konstatovat srovnatelnou účinnost těchto dvou preparátů. Předběžné výsledky klinické studie Keynote-204, srovnávající pembrolizumab s BV u 300 nemocných s rr cHL favorizují pembrolizumab ve smyslu signifikantního zlepšení PFS ve všech podskupinách nemocných. Výsledky mediánu PFS byly 13,2 vs. 8,3 měsíců, ORR 65,6 % vs. 54,2 % a medián trvání léčebné odpovědi byl 20,7 vs. 13,8 měsíců, vše ve prospěch pembrolizumabu (25). Rovněž velmi slibné výsledky přinesla klinická studie fáze II s 30 pacienty, kterým byl pembrolizumab podáván v primární konsolidaci po provedení autoPBSCT každé 3 týdny do maximálního počtu 8 cyklů. V prvních 18 měsících sledování bylo 83 % pacientů v kompletní remisi, což by mohlo představovat dosud neefektivnější vylepšení intenzivní léčby druhé linie (26).

Imunoterapie a alogenní transplantace krvetvorných buněk

Samostatnou pozornost zasluhuje problematika alogenní transplantace (alo-HSCT) u nemocných s rr cHL. Z důvodu vysoké efektivity úvodních linií léčby se k alo-HSCT přistupuje poměrně vzácně. Sice se nejedná o standardní léčebnou modalitu, ale pokud není jiná adekvátní alternativa, pro opakovaně relabující případy cHL představuje alo-HSCT i nadále potenciální nadějí na trvalé vyléčení. Očekávané 3leté PFS je 40 % a 3leté OS 60 %, v případě chemo-senzitivních případů v době provedení transplantace

(CR, PR) dokonce 3leté PFS 59 % a 3leté OS až 78 % (27). Jedním z nejdůležitějších předpokladů úspěchu je tedy dosažení remise lymfomu před provedením alogenní transplantace. Léčba PD-1 inhibitory před plánovanou alo-HSCT zvyšuje riziko vzniku nemoci štěpu proti hostiteli (GvHD) v důsledku imunomodulace T-lymfocytů. Vzniklá GvHD pak může mít u těchto nemocných fulminantní a fatální průběh. Podle Nieto et al (28) lze nivolumab detekovat v plazmě pacientů až do 56 dnů po provedení alo-HSCT a navázaný na alogenní T-lymfocyty nivolumab zvyšuje jejich reaktivitu v hostitelském prostředí. Není znám bezpečný interval mezi ukončením léčby PD-1 inhibitory a provedením alo-HSCT, doporučuje se dodržet minimální odstup 6 týdnů. Riziko vzniku těžké GvHD lze snížit potransplantačním podáním cyklofosfamidu (PTCy), použitím štěpu ze zpracované dárčkové kostní dřeně místo periferních kmenových hemopoetických buněk a použitím přípravného režimu s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning) (28, 29, 30). Imunoterapii PD-1 inhibitory je možné indikovat i u nemocných s relapsem cHL po alo-HSCT. I zde je potřeba myslet na zvýšené riziko GvHD, zejména v případech, kdy se už GvHD projevila časné v potransplantačním období, nebo je léčba PD-1 inhibitory zahájena do půl roku po alo-HSCT. Dvě retrospektivní multicentrické studie na 20 resp. 30 pacientech demonstrují vysokou účinnost PD-1 inhibitorů v léčbě relapsu cHL po alo-HSCT s ORR 77–95 %, a riziko rozvoje GvHD v 30–55 % a to nejčastěji už po první dávce (31, 32). Aby se snížilo riziko indukce GvHD, je doporučeno zvážit zahájení léčby nižší dávkou (low-dose), v případě nivolumabu např. 0,5 mg/kg a tuto případně postupně navyšovat dle tolerance (29).

Nejnovější možnosti imunoterapie

Skupina PD-1 inhibitorů se v blízké době může rozšířit o další nové preparáty. V čínských centrech mají slibné dosavadní výsledky klinických studií fáze II s léčivy sintilimab a tislelizumab. Opět za příznivého profilu toxicity prezentují ORR 80 resp. 86 % a četnost CR 34 resp. 61 %. Nutno však zohlednit, že oproti studiím s nivolumabem a pembrolizumabem zde byla skladba pacientů odlišná, méně než 20 % z nich bylo po autoPBSCT a po léčbě brentuximab vedotinem (33, 34). V další klinické studii fáze I ADCT-301-001 byl testován

Tab. 1. Hodnocení léčebné odpovědi dle LYRIC kritérií

Léčebná odpověď	Definice dle LYRIC kritérií
CR	Identická kritéria jako v klasifikaci Lugano 2014
PR	Identická kritéria jako v klasifikaci Lugano 2014
PD	Identická kritéria jako v klasifikaci Lugano 2014, s následujícími výjimkami: IR1: zvětšení tumorózní masy $\geq 50\%$ z 6 měřitelných lézí (SPD) v prvních 12 týdnech léčby bez zhoršení klinického stavu IR2: objevení se nové léze, nebo zvětšení alespoň jedné existující o $\geq 50\%$ a současně $< 50\%$ nárůst tumorózní masy z 6 měřitelných lézí (SPD) kdykoli během léčby IR3: zvýšení vychytávání FDG v jedné nebo více lézích bez nárůstu jejich velikosti nebo počtu

CR – kompletní remise; PR – parciální remise; PD – progres; IR – neurčitá odpověď (indeterminated response)

konjugát monoklonální protilátky anti-CD25 s pyrrrolbenzodiazepinem zvaný camidanlumab tesirín (35). Přes předběžně slibné výsledky účinnosti s ORR 81 % a CR 50 % je pokračování studie ve fázi II (ADCT-301–201) aktuálně pozastaveno. Srovnání jednotlivých modalit imunoterapie je přehledně uvedeno v tab. 2. Nakonec, velice zajímavou alternativu pro pacienty s rr CHL by do budoucna mohla představovat i rozvíjející se CAR-T buněčná terapie (chimeric antigen receptor-modified T-cell). Společné hodnocení předběžných výsledků dvou největších studií fáze I/II s antiCD30 CAR-T na 41 pacientech reportuje velmi příznivý profil toxicity. Syndrom z uvolňování cytokinů (cytokine release syndrom, CRS) byl pozorován u 10 pacientů (pouze stupeň 1), nebyla pozorována žádná neurologická toxicita. ORR byla 72 % (CR 59 %), při mediánu sledování 533 dnů byl 1 rok PFS 36 % a OS 94 % (36).

Diskuze

Aktuálně i nadále platí, že největší šance na vyléčení nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem je pomocí kombinovaných modalit chemo a radio-terapie v rámci první linie léčby. Současné postupy (například PET2 adaptovaná léčba, „involved site“ a „involved node“ radioterapie, protonová radioterapie) vedou ke snaze snížit výskyt časných a pozdních nežádoucích účinků za zachování vysoké účinnosti první

linie léčby. Brentuximab vedotin, nivolumab a pembrolizumab nabízí účinnou a bezpečnou léčebnou možnost pro ty nemocné, u nichž konvenční léčba selhala, a vzhledem k jejich efektivitě se postupně prosazují i do dřívějších fází onkologické léčby napříč celým spektrem onemocnění. Pembrolizumab zatím bohužel v ČR nemá stanovenou úhradu v indikaci CHL, což je škoda, protože se jeví jako ideální volba zejména v léčbě starších nemocných s CHL po selhání BV, kteří nejsou vhodní k HD chemoterapii s následnou autologní transplantací. V léčbě relapsu CHL po autoPBST lze po individuálním zhodnocení zvolit mezi brentuximab vedotinem a nivolumabem. Jako první se většinou volil BV, ale má-li pacient po předchozí léčbě například známky polyneuropatie, lze doporučit raději nivolumab. Ten by naopak mohl být rizikový u nemocných s preexistujícím autoimunitním onemocněním. Většina pacientů s rr CHL je však postupně léčená jak BV, tak i nivolumabem, nakonec je tedy prakticky jedno v jakém sledu. Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává samotná délka imunoterapie u pacientů po dosažení kompletní remise. Je-li klinický stav nemocných dobrý, lze v indikovaných případech s vhodným načasováním pacienty směřovat do alogenní transplantace. Přechodí léčba PD-1 inhibitory není překážkou alo-HSCT, ale měla by být maximální snaha přijmout preventivní opatření

směřující ke snížení rizika rozvoje potransplantační GvHD. Významný léčebný potenciál PD-1 inhibitorů podávaných pacientům po alo-HSCT může vysvětlovat hypotéza, že jejich podáním se akcentuje protinádorový efekt imunity dárcovského štěpu (Graft vs. Lymphoma effect). S novou krvetvorbou má postupně pacient i novou imunitu, a ta může mít nakonec vyšší protinádorový potenciál, a to i při nižších dávkách použitého léčiva (kvůli riziku GvHD). Klinická pozorování poukazují i na to, že imunoterapie může měnit biologické chování relabujícího Hodgkinova lymfomu v spíše indolentně probíhající onemocnění se zvýšenou citlivostí k případné další léčbě (teorie re-senzitizace). Byť není objektivizace tohoto tvrzení jednoduchá, pacienti po léčbě PD-1 inhibitory někdy překvapivě dobře reagují na další podanou chemoterapii (35, 36). Proto se při dalších relapsech lze rozhodnout i pro opakování chemoterapie, nejlépe pokud tato předtím vedla k nějaké léčebné odpovědi, pro opakovanou léčbu (re-treatment) PD-1 inhibitory a samozřejmě nabídnout účast ve vhodné klinické studii, je-li taková možnost dostupná. Imunoterapie klasického Hodgkinova lymfomu skýtá různé možnosti využití, ať už v monoterapii, nebo v kombinované léčbě. Fantazie lékařů ovšem může narážet na různá omezení z hlediska oficiálních indikací a úhrad ze strany zdravotních pojišťoven. Díky imunoterapii se prodlužuje celkové přežití nemocných s rr CHL. I když naděje na trvalé vyléčení je pochopitelně menší než po první nebo druhé linii léčby, kvalita života pacientů může být takřka plnohodnotná. Současné možnosti léčby nemocných s rr CHL, včetně imunoterapie, tak představují nejen výzvu, ale i odpovědnost lékařů, odborných společností a zdravotnických institucí racionálně hledat optimální možnost nejvhodnějšího léčebného postupu v nejlepším zájmu nemocných.

Tab. 2. Srovnání výsledků různých inovativních léčiv v monoterapii CHL

Název léčiva	pac. (n)	Medián věku (roky)	Minimální počet předchozích linií léčby	Medián počtu předchozích linií léčby	Předchozí autoPBST (%)	Předchozí BV (%)	ORR (%)	CR (%)	PFS	Reference
Brentuximab vedotin	102	31	2	3,5	100	0	75	33	Medián 5,6 M	Younes, 2012 (7)
Nivolumab	243	34	2	4	100	74	69	15	Medián 14,7 M	Armand, 2018 (22)
Pembrolizumab	210	35	2	4	61	83	72	27,6	Medián 16,5 M	Chen, 2019 (24)
Sintilimab	96	33	2	3	19	6	80	34	77,6 % v 6 M	Shi, 2019 (33)
Tislelizumab	70	32,5	2	3	19	21	86	61	80 % v 6 M	Song, 2020 (34)
Camidanlumab tesirín	26	38,5	2	5	NA	NA	81	50	NA	Hamadani, 2018 (35)

n – počet; M – měsíce; NA – není k dispozici

Pozn.: první záchranná terapie + vysokodávkovaná chemoterapie s autoPBST počítáno jako jedna linie léčby

LITERATURA

1. 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: 2790–2802.
2. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematological Oncology*. 2019; 37(S1): 92–94.
3. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: 2012 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol* 2012; 87(12): 1096–1103.
4. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic Factors Affecting Long-Term Outcome After Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Lymphoma Autografted After a First Relapse. *Ann Oncol*. 2005; 16(4): 625–633.
5. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009; 146(2): 158–163.
6. Adcetris. Souhrn údajů o přípravku (SPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_cs.pdf.
7. Younes A, Gopal AK, 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(18): 2183–2189.
8. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year Survival and Durability Results of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2016; 128(12): 1562–1566.
9. 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: 1853–1862.
10. Broccoli A, Argani L, Botto B, et al. First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Cancer J*. 2019; 9(12): 100.
11. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018; 132: 40–48.
12. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. Pd-L1 and Pd-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2690–2697.
13. 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.
14. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489–2496.
15. Merryman RW, Carreau NA, Advani RH, et al. Impact of Treatment Beyond Progression with Immune Checkpoint Blockade in Hodgkin Lymphoma. *Oncologist*. 2020; 25(6): e993–e997.
16. Ansell SM, Armand P, Timmerman JM, et al. Nivolumab re-treatment in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Presented at the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma. Abstract #0116, 2018 Cologne, Germany.
17. Manson G, Brice P, Herbaux C, et al. Efficacy of anti-PD1 re-treatment in patients with Hodgkin lymphoma who relapsed after anti-PD1 discontinuation. *Haematologica* 2020. [ahead of print].
18. Opdivo. Souhrn údajů o přípravku (SPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf.
19. Keytruda. Souhrn údajů o přípravku (SPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf.
20. 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: 311–319.
21. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1283–1294.
22. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1428–1439.
23. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim Results of Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018; 131: 1183–1194.
24. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019; 134(14): 1144–1153.
25. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *J Clin Oncol*. 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8005–8005.
26. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019; 134(1): 22–29.
27. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(4): 521–528.
28. Nieto JC, Roldán E, Jiménez I, et al. Posttransplant cyclophosphamide after allogeneic hematopoietic cell transplantation mitigates the immune activation induced by previous nivolumab therapy. *Leukemia*. 2020. doi: 10.1038/s41375-020-0851-8. Online ahead of print.
29. Herbaux C, Merryman R, Devine S, et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. *Blood*. 2018; 132(1): 9–16.
30. Schoch LK, Cooke KR, Wagner-Johnston ND, et al. Immune checkpoint inhibitors as a bridge to allogeneic transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2018; 2(17): 2226–2229.
31. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017; 130: 221–228.
32. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and Tolerability of Nivolumab after Allogeneic Transplantation for Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood*; 2017; 129: 2471–2478.
33. Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and Activity of Sintilimab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (Orient-1): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6: e12–e19.
34. Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia*. 2020; 34: 533–542.
35. Hamadani M, Collins GP, Samaniego F, et al. Phase 1 Study of Adct-301 (Camidanlumab Tesirine), a Novel Pyrrolo-benzodiazepine-Based Antibody Drug Conjugate, in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2018; 132(S1): 928.
36. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 23; JCO2001342. doi: 10.1200/JCO.20.01342. Online ahead of print.
37. Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, et al. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from Iysa centers. *Am J Hematol*. 2018; 93: 1042–1049.
38. Bekoz H, Ozbalak M, Karadurmus N, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Ann Hematol*. 2020 [ahead of print].