

Összefoglalás

Az elsődleges kezelés után a Hodgkin lymphomás betegek 10-30 %-a relabál, vagy refrakter. Jelenleg elsőként autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció javasolt ezekben az esetekben, bár ezt követően csak a betegek fele gyógyul meg, a medián teljes túlélés is mindössze 2-2,5 év. Számos prognosztikai tényező határozza meg az autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció sikerességét, melyek figyelembevételével, szükség esetén konszolidációs kezelés alkalmazásával az eredmények javíthatók. Az autológ őssejttranszplantáció után relabáló betegeknek még kedvezőtlenebb a túlélése, és ennek a betegcsoportnak a kezelése jelenti a legnagyobb kihívást a Hodgkin lymphoma kezelése során. Szerencsére az utóbbi években számos új kezelési mód vált elérhetővé, így a brentuximab vedotin és az immuncheckpoint gátlók, melyektől a túlélési és gyógyulási eredmények javulását reméljük. Az allogén transzplantáció eredményei is javulhatnak, a haploidentikus transzplantáció alkalmazásával. Összefoglalónkban ezeket az új lehetőségeket mutatjuk be.

Kulcsszavak: Hodgkin lymphoma, relapszus, haploidentikus transzplantáció, brentuximab vedotin, PD1 gátlás

Summary

Approximately 10-30 % of Hodgkin lymphoma patients relapses or experience refractory disease after first line treatment. Nowadays, autologous stem cell transplantation can successfully salvage half of these patients, median overall survival is only 2-2.5 years. Several prognostic factors determine success of autologous stem cell transplantation. Result of transplantation can be improved considering these factors and using consolidation treatment, if necessary. Patients who relapse after autologous transplantation had worse prognosis, treatment of this patient population is unmet clinical need. Several new treatment options became available in the recent years (brentuximab vedotin and immuncheckpoint inhibitors). These new treatment options offer more chance for cure in relapsed/refractory Hodgkin patients. Outcome of allogeneic stem cell transplantation can be improved by using haploidentical donors. New therapeutic options will be discussed in this review.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapse, haploidentical transplantation, brentuximab vedotin, PD1 inhibitor

Rövidítések jegyzéke

ABVD: adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin

AHSCT: autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció

ALCL: anaplasticus nagy sejtes lymphoma

allo-SCT: allogén hemopoetikus őssejt- transzplantáció

ASHAP: adriamycin, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin

BEAM: carmustine, etoposide, cytarabin és melphalan

BV: brentuximab vedotin

cHL: klasszikus Hodgkin lymphoma

ChlVPP: chlorambucil, vinblastin, procarbazin, prednison

CR: komplett remisszió

DHAP: dexamethason, cytarabin, cisplatin

EFS: eseménymentes túlélés

FDA: Food and Drug Administration

GDP: gemcitabin, dexamethason, cisplatin

GVHD: graft versus host betegség

HDACi: hiszton deacetiláz gátló

HL: Hodgkin lymphoma

HLA: humán leukocytá antigén

ICE: ifoszfamid, carboplatin, etopozid

IFRT: érintett mezős irradiáció

IGEV: ifoszfamid, gemcitabin, vinorelbin

KMR: komplett metabolikus remisszió

LC: helyi kontroll

MRD: HLA identikus rokon donor

MUD: nem rokon donor

NRM: nem relapsusból eredő mortalitás

NS: nodular sclerosis

OS: teljes túlélés

ORR: teljes válaszarány

PD: programozott sejthalál

PET/CT: pozitronemissziós tomográfia/komputer tomographia

PFS: progressziómentes túlélés

PR: részleges remisszió

RFS: relapszusmentes túlélés

RIC: redukált intenzitású kondicionálás

R-BEAM-Br: rituximab, carmustine, etoposide, cytarabin, melphalan, brentuximab vedotin

RT: radioterápia

TRM: transzplantációhoz kapcsolt mortalitás

VOD: veno-occlusive betegség

Bevezetés

Az elsődleges kezelés után relabáló, vagy refrakter Hodgkin lymphomás (HL) betegek kezelése napjainkban is nagy kihívást jelent. Jelenleg elsőként nagy dózisú kemoterápia és autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció (AHSCT) javasolt ezekben az esetekben. Bár csak a betegek 50-60 %-a gyógyul meg [1], és a medián teljes túlélés (OS) is mindössze 2-2,5 év [2, 3]. Az AHSCT után relabáló betegeknek még kedvezőtlenebb a túlélése, de az utóbbi években számos új kezelési mód vált elérhetővé, melyektől a túlélési és gyógyulási eredmények javulását reméljük.

Az AHSCT utáni relapszus

Az AHSCT utáni relapszust számos, a transzplantáció előtti tényező befolyásolja, így a betegség kiújulásának rizikója fokozott, ha a transzplantáció időpontjában nem volt a betegsége komplett metabolikus remisszióban ^{18}F FDG-PET/CT alapján, ha a relapszus egy éven belül következett be, ha extranodalis érintettség volt, illetve ha a Karnofsky státusza a betegnek <90% [4-7]. A legfontosabb prognosztikai tényező az utóbbi évek eredményei alapján a transzplantáció előtti remisszió mértéke, így az AHSCT előtti negatív PET/CT [8-10].

Az AHSCT-t követő relapszusban a beteg és a betegség jellemzőitől, és a kezelés céljától függően bár számos terápiás lehetőség közül választhatunk, de az még nem ismert, hogy hosszú távon ezek mennyire lesznek sikeresek, milyen késői mellékhatások alakul(hat)nak ki. A kezelés megválasztásához szükség esetén ismételt biopsziát kell végezni, pontosan fel kell mérni a betegség stádiumát, rizikófaktorokat, a beteg általános állapotát, társbetegségeit, melyek alapján eldönthető milyen kezelést bír el a beteg. A kezelés céljának (kuratív, bridging allogén transzplantációhoz, palliatív) meghatározását követően - figyelembe véve a korábban alkalmazott kezelés(ek)e)t, az erre adott terápiás választ és mellékhatásokat, a beteg és hozzátartozójának kérését - kell megválasztanunk a terápiát.

Amennyiben kuratív célú a kezelés, úgy jelenlegi ismereteink alapján allogén transzplantáció javasolt. Az új kezelési módszerek közül még nem bizonyított egyikről sem, hogy tartósan komplett remissziót, gyógyulást eredményezne.

A minél mélyebb és tartósabb remisszió elérése bármely kezelési formával azonban nemcsak az allogén transzplantációra kerülő betegeknél fontos, hanem azoknál a betegeknél is, akik a transzplantációra eleve nem alkalmasak életkoruk, általános állapotuk, vagy

kísérőbetegségeik miatt. Hosszú távú túlélésüket, gyógyulásukat a remisszió határozza meg elsődlegesen, melynek eléréséhez számos új terápiával rendelkezünk. (1. ábra) Három rövid esetünk a jelenlegi mindennapi gyakorlatunkat mutatja be, ezt követően részletesen ismertetjük a kezelési módszereket.

Allogén hemopoetikus összejt transzplantáció

Az AH SCT után relabáló betegek prognózisa kedvezőtlen, a medián túlélés a transzplantációt követő relapszustól 12-29 hónap [11-13].

Bár a jelenlegi ajánlások ilyenkor allogén transzplantációt (allo-SCT) javasolnak, ez ritkán hoz gyógyulást, metaanalízis alapján az 1 éves relapszusmentes túlélés (RFS) 50% (3 évnél 31%) [14].

Az allo-SCT sikerességét is számos klinikai tényező befolyásolja, így hosszabb teljes túlélésre azok a betegek számíthatnak, akiknek a betegsége kemoszenzitív, jó általános állapotúak, CR-t értek el az allo-SCT előtt. Az AH SCT után 6 hónapon belül relabálók rosszabb PFS-re számíthatnak [15].

Az eredményeket a kondicionáló kezelések is befolyásolják, így a redukált intenzitású kondicionáló (RIC) kezeléssel végzett allogén transzplantáció kedvezőbb, mint a myeloablatív kondicionálással végzett, mivel a nem relapszusból eredő mortalitás (NRM) gyakoribb (23% vs. 46%) abban a csoportban, akik myeloablatív kondicionálást kaptak. Az NRM különösen gyakori azoknál, akiknél korábban AH SCT-t végeztek és myeloablatív kondicionálást kaptak [16]. A HLA identikus rokon donor (MRD) graft használata a standard, ilyenkor az NRM kb. 10%. Amennyiben nincs rokon donor, úgy idegen donor (MUD) keresése szükséges, még akkor is, ha a NRM ezekben az esetekben már 28% [17].

Mivel ezeknek az allogén transzplantációknak az eredménye nem elég jó (jelentős NRM és csekély túlélés), így mindenképpen szükséges más kezelési lehetőségeket kellett keresni.

Az egyik lehetőség a haploidentikus családi donorok és poszttranszplantációs cyclophosphamid alkalmazása, ami mellett javuló eredményeket észleltek. Burroughs és mtsai vizsgálata alapján, melyben az MRD, MUD és haploidentikus donorok transzplantációjával elért eredményeket elemezték, a haploidentikus donor alkalmazásakor mind a PFS, mind az NRM és a relapszus arány is szignifikánsan kisebb volt, úgy mint az akut és krónikus GVHD incidenciája is [18]. A GVHD és a graft rejekció csökkentésében a haploidentikus transzplantáció után korán alkalmazott nagy dózisú cyclophosphamid kezelés segíthet az alloreaktív donor és saját T sejtek elpusztításával, de nem befolyásolja a megtapadást a

hemopoetikus őssejtek cyclophosphamiddal szembeni enzimátikus rezisztenciája miatt (feltehetően, mert ezek a sejtek nem osztódnak) [18]. Raiola és mtsai 26 cHL-es betegnél végeztek haploidentikus transzplantációt, melynek időpontjában a betegek 65%-nál aktív betegség volt észlelhető. A PFS 63 %, az OS 77 %, a relapszus arány 31 % és a NRM 4 % volt, és szintén alacsony volt az akut és krónikus GVHD gyakorisága [19]. Gayoso és mtsai 29 HL-es betegnél végeztek haploidentikus transzplantációt, a betegek 72 %-nál a betegség aktív volt (PET pozitív) a transzplantáció elvégzésekor. Akut és krónikus GVHD-t a betegek 25 % és 10 %-ban észleltek. A 9 hónapos medián követésnél a betegek 59 %-a élt, és komplett remisszióban volt [20].

Bár a 2000-es évektől kezdve az allogén transzplantáció eredményei Hodgkin lymphomában is javultak, a 3 éves RFS és OS 25%-ról 40%-ra, illetve 39%-ról 60 %-ra [14] nőtt, ez még hosszútávon mindig nem elegendő. Sajnos a betegek egy része nem is alkalmas allogén transzplantációra (kemorefrakteritás, társbetegségek, életkor stb.), vagy rokon donor hiányában évekig tart a megfelelő nem rokon donor keresése. Így ebben a nagyon rossz prognózisú csoportban fontos az új kezelési lehetőségek keresése, a haploidentikus transzplantáció további elemzése.

Korai peritranszplantációs sugárkezelés

ASCT után leggyakrabban a korábban már érintett nyirokcsomó régiókban alakul ki relapszus [21-23], így felmerül a peritranszplantációs időszakban a sugárkezelés alkalmazása, hogy a túlélést növelhessük, de a pontos kezelésre irányelvek nincsenek. *Milgrom és mtsai* 139 AHSCT-n átesett HL-es beteg között vizsgálták a peritranszplantációs sugárkezelések jellemzőit. A betegek 12%-a (22 beteg) kapott az AHSCT körül 4 hónapon belül sugárkezelést (21 beteg az AHSCT után). Szignifikánsan több beteg részesült sugárkezelésben, ha primer refrakter betegségük volt; a transzplantáció idején betegségük aktív volt (PET pozitív); a betegség korai stádiumú volt a diagnózis vagy a relapszus idején; illetve kisebb arányban volt extranodalis betegségük. A peritranszplantációs RT-ben részesült és nem részesült betegeknél ugyanolyan arányban fordult elő relapszus (32 % és 31%), de a RT-ben részesültek között kevesebb volt a lokális relapszus (18% vs 31%). Grade >2 RT indukálta toxicitást, pancytopeniát észleltek, bár ennek hátterében az alapbetegség csontvelői érintettsége is felmerült. Sem pneumonitis (egy beteg kivételével mindenki részesült mediastinalis irradiációban), sem késői grade>2 toxicitás nem alakult ki. Univariáns analízissel a peritranszplantációs RT nem befolyásolta a helyi tumor kontrollt, a PFS-t, vagy

OS-t, bár valószínűleg ebben szerepet játszik az is, hogy sugárkezelést bizonyos betegeknél gyakrabban alkalmazták (primer refrakter betegség, aktív betegség a transzplantációkor). Ezekben a csoportokban a 4 éves lokális kontroll 81 % volt a RT-ben részesülő betegeknél, szemben azokkal, akik nem kaptak RT-t (49 %, $p=0,03$). Ez alapján a relapszus szempontjából nagy rizikójú betegeknél alkalmazása előnyösnek tűnik [24].

Az RT dózist vizsgálva felmerült, hogy a kemorefrakter betegeknél ≥ 35 Gy RT alkalmazása szükséges lehet [24, 25]. Az RT alkalmazása döntően az AHST után javasolt, hiszen előtte alkalmazva a betegség a nem besugarazott területeken progrediálhat, illetve a csontvelő károsításával az aplasia idejét nyújthatja [24].

Levis és mtsai 73 betegnél vizsgálták a peritranszplantációs RT szerepét. A betegek 28,8%-a kapott IFRT-t (6 beteg az AHST előtt, 15 beteg utána). Az IFRT-ben részesülők rosszabb prognosztikai tényezőkkel rendelkeztek, szignifikánsan kevesebben kerültek CR-ba az elsődleges kezelésre, több volt közöttük az elsődleges kezelésre refrakter beteg, kevesebben kaptak RT-t. A relapszuskor limitált stádiumú betegséggel rendelkezők és akik PET+-ak voltak az AHST előtt jobb 3 éves OS és PFS-t mutattak, ha kaptak RT-t, mint azok, akik nem, de a különbség nem volt szignifikáns (91,7% vs. 62,3% $p=0,14$, 67,5% vs 50% $p=0,22$). Hasonlóan más vizsgálatok sem tudták megerősíteni a peritranszplantációs RT szignifikánsan jobb hatását az OS-re és PFS-re [26-29], de ezekben a vizsgálatokban az RT-t kapó csoportban több bulky tumoros volt.

Összességében érintett mezős irradiáció lokális aktív betegség esetén javasolható, inkább a transzplantációt követően, korábban, esetleg nagyobb dózisban, és akkor, ha az érintett régióra korábban sugárkezelést nem kapott a beteg. Növelheti a túlélést és késleltetheti a kemoterápia szükségességét, de csak kevés beteg gyógyul mindössze a sugárkezeléstől [30-32], így további kezelések csak ritkán kerülhetők el.

Hagyományos kemoterápiák

A hagyományos kemoterápiák közül a gemcitabin, etoposid, vinorelbin, vinblastin, liposomal doxorubicin és bendamustin adása merül fel monokemoterápiaként, melyek mellett az ORR 22-72 %, CR 12-51 % [33]. A polikemoterápiák közül ugyanazoknak a kezeléseknél van szerepe, melyeket a transzplantációt megelőzően is alkalmazhatunk (pl: GDP, DHAP, ICE, IGEV, ASHAP, CHVP), ezek hatékonyabbak a monokemoterápiáknál az

ORR: 69-100%, a CR: 17-88% [33]. Azonban kérdéses, hogy tudunk-e még olyan kemoterápiát, polikemoterápiás kezelést alkalmazni, amelyet nem kapott, illetve amelyre várhatóan nem refrakter. Ezek hatására mind a myeloszuppresszió, mind a második malignus folyamatok kialakulásának a rizikója fokozott.

Új kezelési módszerek

Brentuximab vedotin

A brentuximab vedotin (BV), egy anti-CD30 antitest és a monomethyl auristatin E konjugátuma, mely tubulin polimerizációt gátol. AHSCT követően relabáló, vagy legalább két megelőző polikemoterápia sikertelensége esetén klasszikus Hodgkin lymphomában már elérhető, Magyarországon jelenleg tételes finanszírozás keretében. Relabált/refrakter betegeknél klinikai vizsgálatok 56-72%-os ORR-t illetve 17-38%-os CR arányt igazoltak [34]. A fázis 3 AETHERA vizsgálat, 329 nagy rizikójú (refrakter betegség, 12 hónapon belüli relapszus, vagy 12 hónapon túli extranodalis érintettséggel járó relapszus miatt transzplantált) AHSCT után lévő betegnél alkalmazta a transzplantáció után egy évig a brentuximab vedotint [35]. Bár Az OS-ben nem mutatkozott különbség – tekintettel arra, hogy a vizsgálat cross-over elrendezésű volt - a két éves PFS szignifikánsan jobb volt a placebo csoporténál (63 % vs. 51%, $p=0,001$) [35]. Ezen vizsgálat alapján a nagy rizikójú betegek brentuximab vedotinnal történő konszolidációs kezelése javasolt az AHSCT után. A BV kezelés jól tolerálható, ambulánsan formában alkalmazható, magas válaszarány érhető el, így AHSCT után relapszus esetén elsőként javasolt alkalmazása. Legjelentősebb mellékhatása a betegek 22-73 %-ban [34] észlelhető neutropenia és a szenzoros peripheriás neuropathia, de ezek döntő többségben kezelhetők.

Bendamustin

Bendamustin az alkiláló szerekkel és a purin analógokkal is szerkezeti hasonlóságot mutat, de sem in-vitro, sem in-vivo nem mutat keresztrezisztenciát [36, 37]. Relabáló és refrakter HL-ben több vizsgálat igazolta hatékonyságát, az ORR 53 és 78 %, a CR 33 és 29 % volt.

Brentuximab vedotin+bendamustin

Eltérő hatásmechanizmusuk, kedvező mellékhatásprofiljuk alapján kombinációban történő alkalmazásuk is felmerült. A BV és bendamustin kombinálása jó eredményeket mutatott 41 HL, és 1 ALCL esetében (ORR 67%, CR 19% [37]. Ötvenöt primer kemorefrakter HL-ben az

ORR 93%, a CR 73 % volt, mely nagyon jelentős eredmény [38]. Saját tapasztalataink alapján is jó hatékonyságú, a transzplantációig áthidaló kezelésként jól alkalmazható.

Rituximab

A Rituximab, CD20 elleni monoklonális antitest, mely hatásos lehet HL-ben. Részben a mikrokörnyezeti CD20 pozitív sejtek, a HRS sejtek részleges CD20 pozitivitása, a HL-es össejtek eliminálása, valamint a CD20 pozitív nodularis lymphocytá predominans HL-ben is igazolt hatékonysága miatt. Huszonkét klasszikus HL-es betegben alkalmazva az ORR 22% volt [39].

A rituximabot más kemoterápiákkal együtt is próbálták alkalmazni (pl. gemcitabin [40]), de ezek egyértelmű hatékonysága nem igazolt. In vitro megfigyelések alapján a bendamustine és rituximab között szinergizmus lehet [41], így e két szer kombinációja javíthatja az eredményeket. Azonban az immunszuppresszív hatás miatt fokozott infekciójáram észlelhető, erre alkalmazásakor fokozottan figyelni kell.

Immunterápia

PD1 gátlók

A programozott sejthalál (PD-1) fehérje a T-sejt mediálta immunválasz szabályozásában vesz részt. A PD-1 gátlók reaktiválhatják a tumorspecifikus T sejteket, fokozhatják a T sejtek tumorellenes aktivitását.

HL-ben hatásosságukat magyarázza, hogy a Reed–Sternberg sejtekben a 9p24.1 kromoszóma eltérése egy visszatérő genetikai eltérés (NS altípusú HL-ben), mely a PD-1 ligandok overexpressziójához vezet, illetve ezt szintén fokozza az EBV fertőzés is, így EBV+ HL-es betegeknél is fokozott expressziót észlelhetünk [42].

A nivolumab egy human monoclonális IgG4 antitest a PD-1 ellen. Huszonhárom HL-es betegnél alkalmazva, az ORR 87 %, CR 17%. A PFS 24 hétnél 86 % volt a teljes beteganyagban. A mellékhatások döntően grade1-2 súlyosságúak, a betegek 56 %-ban észlelték (kiütés, thrombocytopénia, fáradtság, köhögés stb.) grade 3 események (MDS, emelkedett lipáz szint, stomatitis, lymphopénia) ritkák, a betegek 22%-ban észlelték [42].

A másik PD1 gátló, a pemrolizumab, mellyel 31 beteget kezeltek [43] az ORR 65 % volt, a CR 16 %, a remissziók 70%-a 24 hétnél tovább tartott.

Fázis 2 vizsgálatban a nivolumabot 80, AHST után lévő, BV kezelésben részesült betegnél alkalmazták. Az ORR 66,3% volt. A leggyakoribb AE-k a fatigue (25%), infúziós reakció

(20%) és kiütés (16%), a grade 3-4 súlyosságúak közül a neutropenia (5%), és az emelkedett lipáz szint (5%). Három beteg exitált a vizsgálat ideje alatt, egyikőjük sem a kezelés következtében [44]. Hasonlóan a pembrolizumabot fázis II vizsgálat során alkalmazva, mind az AHSCT és BV kezelés után, mind az AHSCT-re nem alkalmas, BV-t kapó csoportban hatásosnak találták az ORR 70 és 80 % volt.

Az FDA 2016 májusában a nivolumab, 2017 márciusában pedig a pembrolizumab alkalmazását is elfogadta relabált/refrakter HL kezelésére AHSCT és BV kezelés után.

Jelenleg nem ismert, hogy a PD1 gátlókra adott válasz mennyire tartós, mennyi ideig kell alkalmazni. A komplett remissziók kis arányának okaként felmerül a PET/CT jelenlegi értékelésének problémája is, hiszen gyakran megfigyelhető flare jelenség és pseudoprogresszió a kezelés elején [45], de nem kizárható, hogy önmagában nem lesz elég a tartós remisszió, gyógyulás eléréséhez. Számos új, autoimmun mellékhatással is számolnunk kell alkalmazásuk során. Fontos, hogy a jelenleg AHSCT után relabáló csoportnál kuratív kezelésként (még ha kis számban is) csak az allogén SCT jöhet szóba, melyet a PD1 gátlók alkalmazását követően a GVHD, VOD és lázas betegségek kialakulásának fokozott rizikója miatt körültekintően kell alkalmazni.

Allogén transzplantációra alkalmas beteg kezelése

Esetismertetés 1.

Hypertoniás férfibetegünknek 2006 októberében, 35 éves korában igazolódott nodular sclerosis altípusú, III stádiumú Hodgkin lymphoma, ami miatt 6 ciklus ABVD kezelésben részesült. Öt évvel később szövettanilag is igazolt relapszus miatt DHAP, majd IGEV kezelés, KMR elérését követően 2012. március 19-én megtörtént az AHSCT, és 2013. márciusig fenntartó kezelésként brentuximab vedotin kezelésben részesült a beteg. A kezelés végén elvégzett PET/CT ismételt relapszust igazolt. Hat ciklus rituximab-bendamustin kezelés mellett KMR-be került, ezt követően 11 hónapig betegsége remisszióban volt. Az allogén transzplantáció lehetősége már ekkor felmerült. Testvérdonora nem volt, a donorkeresés hosszú ideig sikertelen volt, így haploidentikus transzplantációra készültünk. 2014. szeptemberben ismételt relapszus miatt a korábban hatásosnak bizonyuló rituximab-bendamustin kezelést ismételtük hat ciklusban eredményesen. Az elvégzett restaging PET/CT mediastinalis progressziót igazolt, így annak érintett mezős irradiációja, 36 Gy összdózisban megtörtént. Ezután a beteg ismét KMR-be került, és 2015. augusztus 25-én megtörtént a

haploidentikus (anyai donor) transzplantáció A poszttranszplantációs időszakban hemorrhagias cystitis, pneumonia, majd kamrába törő állományvérzés alakult ki, s végül a beteg 2016. január 29-én, a 131. napon exitált, a Hodgkin lymphoma remisszióban volt.

Allogén transzplantációra (még) nem alkalmas beteg

Esetismertetés 2. (2. ábra)

Nőbetegünk anamnézisében hipertónia és spondylosis szerepelt. 2011-ben, 51 éves korában igazolódott kevert sejtes altípusú, III/A stádiumú Hodgkin lymphomája (IPS: 1, EBV negatív). Hat ciklus ABVD-t követően elvégzett PET/CT vizsgálat a mediastinalis nyirokcsomóknál progressziót igazolt, így érintett mezős irradiáció történt 36 Gy összdózisban. 2012. decemberben a kezelés befejezését követően disszeminált relapszus jelentkezett, a javasolt kezelést (DHAP és AHSCT) 10 hónappal később fogadta csak el. DHAP, majd IGEV kezelés alkalmazását követően jó parciális remisszióban 2014. márciusban megtörtént az AHSCT, amit 2014 áprilisában a bal oldali nyaki pathológiás nyirokcsomók érintett mezős irradiációja követett. Egy év elteltével ismételt relapszus miatt tt brentuximab vedotin-bendamustin kezelést alkalmaztunk. KMR alakult ki, de tekintettel az ismétlődő infekciókra 4 ciklust követően csak a brentuximab vedotin monoterápia folytatása mellett döntöttünk. 2016. augusztusban progresszió volt észlelhető, így nivolumab kezelés indult, melyből eddig négy ciklust kapott meg, ellenőrző PET/CT vizsgálat 2017. februárban komplett remissziót igazolt.

Testvére nincs, életkora miatt leginkább haploidentikus transzplantáció merül fel, melyet egyelőre elutasít.

Esetismertetés 3. (3. ábra)

Fiatal nőbetegünk anamnézisében mitrális prolapsus szerepel. 2014. februárban, 24 éves korában igazolódott IV/B stádiumú Hodgkin lymphoma, nem differenciált altípus. ABVD kezelés indult, melynek negyedik ciklusát követően elvégzett interim PET/CT vizsgálat pozitív volt, így IGEV kezelés indult, mely első ciklusát követően további progresszió volt észlelhető. Brentuximab vedotin-DHAP indult stabil betegség mellett 2014. október 29-én megtörtént az AHSCT R-BEAM-Br kondicionálás után. A 100. napi kontroll PET/CT a mediastinum érintettségét igazolta, így 30 Gy összdózisú sugárkezelésben részesült. 2015. júliusban ismét mediastinalis relapszus, tekintettel a korábbi kemo-, immunkemo- és

radioterápiák sikertelenségére PD1 gátló kezelést javasoltunk. Pembrolizumab kezelés indult, 18 ciklust követően jelenleg parciális remisszió észlelhető, klinikailag jól van.

Összefoglalás

Az AHSCT után relabáló Hodgkin lymphomás betegek túlélésének javítása az egyik legfontosabb feladat a HL-es betegek kezelése során. Az AHSCT időpontjában számos tényező jelzi előre a fokozott rizikót relapszusra, melyek közül a legfontosabb, a remisszió mértéke az AHSCT időpontjában, így a pretranszplantációs PET/CT-nek kiemelt jelentősége van, ennek elvégzése minden betegnél kötelező AHSCT előtt. Amennyiben a betegség nincs komplett remisszióban a transzplantáció várható eredménye kedvezőtlenebb, ennek megelőzése az elsődleges cél, további salvage kezelések [(brentuximab vedotin + kemoterápia (főleg bendamustin), PD1 gátlók (bár ebben az indikációban törzskönyvezve még nincs)] használatával. Amennyiben a beteg a relapszusra fokozott rizikóval rendelkezik az AHSCT után (refrakter betegség, 12 hónapon belüli relapszus, vagy 12 hónapon túli extranodalis érintettséggel járó relapszus miatt transzplantált), fenntartó BV kezelés jelenleg a reálisan elérhető kezelési módszer, hogy a relapszusmentes túlélést növeljük, de bizonyos esetekben a korai, lokális sugárkezelésnek is helye van. AHSCT utáni relapszus esetében a hagyományos kemo-, sugárterápián túl, a brentuximab vedotin és a nivolumab érhető el, amennyiben a beteg alkalmas rá, és betegsége is megfelelő remisszióba kerül az allogén SCT kuratív hatású lehet, a haploidentikus allo-SCT reménykeltő mind a könnyebben elérhető donorok, mind eredményei miatt. A betegek kezelését azonban nehezíti, hogy ekkorra már súlyosan előkezeltek, és az ebből származó mellékhatásokból eredő társbetegségek korlátozhatják az alkalmazható terápiás módokat. Mindezek alapján fontos az új, az eddigiektől eltérő támadáspontú és mellékhatás profilú kezelések – akár kombinált - alkalmazása, melyre prospektív, nagy betegszámú klinikai vizsgálatok szükségesek. Addig is fontos a lehető leginkább személyre szabott terápiák alkalmazása, mellyel a túlélések növelhetőek.

Irodalom

- [1] Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1065–1072.
- [2] Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1: 326–333.
- [3] Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 673–679.
- [4] Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1370-1377.
- [5] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53-59.
- [6] Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, et al. Simplified validated prognostic model for progression-free survival after autologous transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19: 1740-1744.
- [7] Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005; 16: 625-633.
- [8] Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934–4937.
- [9] Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014; 165: 793–800.

- [10] Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010; 148: 890–897.
- [11] 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: 158-163.
- [12] Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54: 2531-2533.
- [13] Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 326-333.
- [14] 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: 521-528.
- [15] Robinson SP, Sureda A, Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230-238.
- [16] Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 455-462.
- [17] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 641-650.
- [18] Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 1279-1287.
- [19] Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 190-194.
- [20] Gayoso J, Balsalobre P, Castilla-Llorente C, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation (HAPLO-HSCT) With Reduced Intensity Conditioning (RIC)

Regimens and High Dose Cytophosphamide Post-Transplant (HD-CY) As Gvhd Prophylaxis In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin's Disease: Multicentric Spanish Experience. *Blood* 2013; 122: 3406.

- [21] Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, et al. Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989; 73: 2086-2092.
- [22] Wadhwa P, Shina DC, Schenkein D, et al. Should involved-field radiation therapy be used as an adjunct to lymphoma autotransplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 183-189.
- [23] Mundt AJ, Sibley G, Williams S, et al. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33: 261-270.
- [24] Milgrom SA, Jauhari S, Plastaras JP, et al. A Multi-Institutional Analysis of Peritransplantation Radiotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancer* 2017; 123: 1363-1371.
- [25] Goda JS, Massey C, Kuruvilla J, et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 329-335.
- [26] Levis M, Piva C, Filippi AR, et al. Potential Benefit of Involved-Field Radiotherapy for Patients With Relapsed-Refractory Hodgkin's Lymphoma With Incomplete Response Before Autologous Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 17: 14-22.
- [27] Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 3-12.
- [28] Wendland MM, Asch JD, Pulsipher MA, et al: The impact of involved field radiation therapy for patients receiving high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29: 189-195.
- [29] Kahn S, Flowers C, Xu Z, et al. Does the addition of involved field radiotherapy to

- high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 175-180.
- [30] Campbell B, Wirth A, Milner A, et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 1538-1545.
- [31] Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1522-1529.
- [32] Goda JS, Massey C, Kuruvilla J, et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 329-335.
- [33] Alinari L, Blum KA.: How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood.* 2016; 127: 287-295.
- [34] Illés Á, Jóna Á, Miltényi Zs: Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11: 451-459.
- [35] Moskowitz C, Nadamane, 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.
- [36] Cheson BD, Rummel JR. Bendamustine: Rebirth of an old drug. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1492-1501.
- [37] Sawas A, Connors JM, Kuruvilla J, et al. The combination of Brentuximab Vedotin (Bv) and Bendamustine (B) demonstrates marked activity in heavily treated patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL) and Anaplastic Large T-Cell Lymphoma (ALCL): results of an International Multi Center Phase I/II Experience. *Blood* 2015; 126: 586.
- [38] LaCasce A, Bociek G, Sawas A, et al: Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active salvage treatment regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 215; 126: 3982.
- [39] Younes A, Romaguera J, Hagemeister F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer* 2003; 98: 310-314.

- [40] Oki Y, Pro B, Fayad LE, et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 112: 831-836.
- [41] Tajeja N, Nagi J.: Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66: 413-423.
- [42] 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.
- [43] 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; (Epub ahead of print).
- [44] 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.
- [45] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification Response Criteria for Lymphoma in the Era of Immunomodulatory Therapy: the Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria (LYRIC). *Blood* 2016; 128: 2489-2496.

Ábrák

1. ábra Autológ őssejt transzplantáció után relabáló Hodgkin lymphomás beteg kezelése

2. ábra: Keverett sejtes altípusú, kezdetben III/A stádiumú Hodgkin lymphoma (IPS: 1, EBV negatív). Hat ciklus ABVD-t követően 2012. február 20-án mediastinalis progresszió miatt érintett mezős irradiáció. 2012. december 19-én igazolódott disszeminált relapszus. DHAP, IGEV kezeléseket követően 2014. márciusban megtörtént az AH SCT, melyet a bal oldali nyaki nyirokcsomók érintett mezős irradiációja követett. 2014. június 23-án komplett metabolikus remisszió volt igazolható. 2015. június 12-én ismét relapszus, négy ciklus brentuximab vedotin-bendamustin kezelés után 2016. március 10-én a PET/CT KMR-t igazolt, brentuximab vedotin monoterápiát folytattuk. 2016. augusztus 29-én PET/CT-n progresszió, nivolumab kezelés indult, melyből eddig négy ciklust kapott meg, ellenőrző PET/CT vizsgálat 2017. február 10-én komplett remissziót igazolt.

3. ábra: Nem differenciált altípusú, kezdetben IV/B stádiumú Hodgkin lymphoma. Négy ciklus ABVD kezelést követően progresszió, IGEV kezelésre váltottak, további progresszió miatt brentuximab vedotin- DHAP indult, az ezt követő PET/CT (2014.09.26) stabil betegséget jelzett. 2014.10.29-én AH SCT, kontroll PET/CT (2015.01.21) Deauville 4 scoret igazolt a mediastinum érintettségével, így a mediastinalis irradiáció történt. 2015. júliusban mediastinalis relapszus, tekintettel a korábbi kemo-, immunkemo- és radioterápiák sikertelenségére PD1 gátló (pembrolizumab) kezelés indult októberben, 18 ciklust követően jelenleg parciális remisszió észlelhető.