

# Hodgkin-lymphomás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink

Illés Árpád dr.<sup>1,2</sup> ■ Garai Ildikó dr.<sup>3</sup> ■ Miltényi Zsófia dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Debrecen

<sup>3</sup>Scanomed Kft., Debrecen

*Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.*

Már a 2000-es évek elejétől jelentősen javult a Hodgkin-lymphomás betegek teljes és betegségektől mentes túlélése, köszönhetően az ABVD- (adriamicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin) polikemoterápia elterjedésének és a modern sugárkezelésnek. Az utóbbi években további diagnosztikus és terápiás változásoknak lehettünk tanúi, melyek a betegek túlélését tovább javítják. A legutóbbi évtizedben észlelt javulásban jelentős szerepe van a diagnosztikai fejlődésnek, így a ma már rutinszerűen, a kezelés során ismételten alkalmazott <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálatnak, az ezen alapuló válaszadaptált kezelés(ek)nek. Az ABVD-kezelés uralkodó szerepe az első vonalbeli terápiában még mindig egyértelmű, de nagyobb rizikójú betegeknek már célzott kezelésként az anti-CD30 monoklonális antitest (a brentuximab-vedotin) és az AVD (adriamicin, vinblasztin, dakarbazin) kombinációja is elérhető. A nagy rizikójú, relabáló/refrakter betegek meggyógyításában az autológ haemopoieticus őssejtek transzplantációjának szerepe változatlanul egyértelmű, az ezt megelőző 'salvage' kezeléseknél viszont már helye lehet/van az új, célzott innovatív szerekeknek (brentuximab-vedotin, pembrolizumab) is. Az új terápiás lehetőségek új mellékhatásokkal is járnak, amire a betegek ellátása során fel kell készülni. Összefoglalónkban ezen új diagnosztikus és terápiás megközelítéseket mutatjuk be, saját gyakorlatunk és tapasztalataink alapján. *Orv Hetil. 2023; 164(11): 403–410.*

**Kulcsszavak:** Hodgkin-lymphoma, <sup>18</sup>FDG-PET/CT, kezelés

## Our experience with the treatment of Hodgkin lymphoma patients

Overall and disease-free survival of Hodgkin lymphoma patients has improved significantly since the 2000s. This is due to the use of ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) polychemotherapy and modern radiotherapy. In recent years, further diagnostic and therapeutic changes have been made, which further improve patients' survival. The most significant role in this is the improvement of diagnostics, such as the <sup>18</sup>FDG-PET/CT, which is now routinely used repeatedly during treatment, and the response-adapted treatment(s) based on it. The main role of ABVD treatment in first-line treatment is still clear, but the combination of anti-CD30 monoclonal antibody (brentuximab vedotin) and AVD (adriamycin, vinblastine, dacarbazine) is already available as a targeted treatment for patients at higher risk. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of high-risk, relapsing/refractory patients is still clear, but the new, targeted innovative drugs (brentuximab vedotin, pembrolizumab) can already be used in the previous salvage treatments. New therapeutic options have new side effects, which must be taken into account during treatment (and after it). In our summary, we present these new diagnostic and therapeutic approaches, based on our own practice and experience.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, <sup>18</sup>FDG-PET/CT, treatment

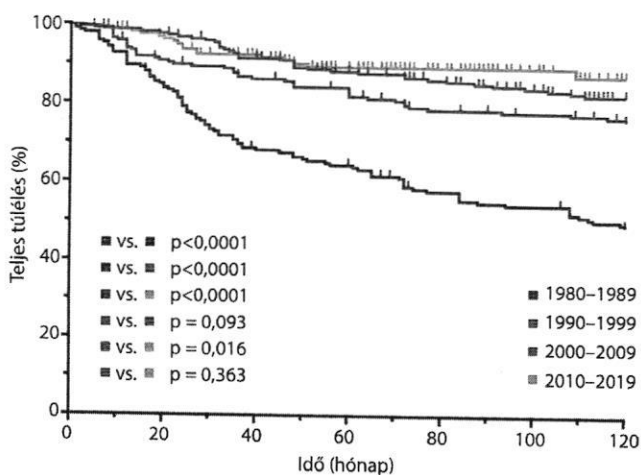
Illés Á, Garai I, Miltényi Zs. [Our experience with the treatment of Hodgkin lymphoma patients]. *Orv Hetil. 2023; 164(11): 403–410.*

(Beérkezett: 2022. december 27.; elfogadva: 2023. január 17.)

**Rövidítések**

<sup>18</sup>FDG = <sup>18</sup>fluoro-dezoxi-glükóz; A + AVD = Adcetris + adriamicin, vinblasztin, dakarbazin; A(B)VD = adriamicin, (bleomicin,) vinblasztin, dakarbazin; AHSCT = (autologous haemopoietic stem cell transplant) autológ haemopoeticus őssejt transzplantációja; BEACOPP = bleomicin, etopozid, adriamicin, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prokarbazin, prednizolon; BV = brentuximab-vedotin; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; DHAP = dexametazon, citarabin, ciszplatin; DS = Deauville-score; EMEA = (European Medicines Evaluation Agency) Európai Gyógyszerügynökség; FDA = (U. S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GHSG = German Hodgkin Study Group; HL = Hodgkin-lymphoma; HRS = Hodgkin-Reed-Sternberg; ICE = (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ifoszfamid, karboplatin, etopozid; ISRT = (involved-site radiation therapy) érintett régió radioterápiája; LYRIC = (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria); KMR = komplett metabolikus remisszió; PDI = (programmed cell death 1) programozott sejthalál-1; PET/CT = (positron-emission tomography/computer tomography) pozitronemissziós tomográfiával kombinált komputer tomográfia; R/R = relabáló/refrakter; TARC = (thymus and activation-regulated chemokine) a csecsemőmirigy és az aktiválás által szabályozott kemokin

A Hodgkin-lymphomás (HL-) betegek kezelését az adott időszakban elérhető diagnosztikus és terápiás lehetőségek alapján retrospektíven három időszakra oszthatjuk: 1985 előtt betegségirányú, majd 1995-ig kezelésorientált, azóta pedig betegközpontú időszakról beszélhetünk. A kezdeti cél, miszerint a teljes túlélés növelése a legfontosabb, ma már – ismerve a kezelések késői szövődményeit és az új terápiák megjelenését – a cél a beteg meggyógyítása úgy, hogy későbbi életminősége se különbözzék jelentősen az átlagpopulációtól. A HL-betegek 80–90%-a meggyógyítható [1, 2] napjainkban, ami jelentős javulás az elmúlt évtizedekhez képest. Korábbi vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy összeha-



I. ábra | Hodgkin-lymphomás betegek túlélésének alakulása az elmúlt évtizedekben

sonlítva az 1980 és 1989, 1990 és 1999, 2000 és 2009, 2010 és 2014 között kezelt betegek 5 éves teljes túlélését, szignifikáns javulás észlelhető (64,2%, 84,6%, 87% és 92%,  $p < 0,001$ ) [3]. Jelenlegi felmérésünk alapján a 10 éves túlélési eredményeink is javultak, így az 1980 és 1989, 1990 és 1999, 2000 és 2009 között kezelt betegeinknél jelenleg a teljes túlélés már 49,7%, 76,5%, 82,6%; a 2010 és 2020 közötti időszakban kezeltéknél a prognosztizált 10 éves teljes túlélés 87,5% ( $p < 0,001$ ), a 10 éves progressziómentes túlélés (az utolsó időszakban prognosztizált) pedig 49,4%, 60%, 70,7% és 72,4% ( $p = 0,005$ ) (I. ábra).

A legutóbbi évtizedben észlelt javulásban jelentős szerepe van a diagnosztikai fejlődésnek, így a ma már rutinszerűen, a kezelés során ismételt alkalmazott <sup>18</sup>FDG-PET/CT (PET/CT) vizsgálatnak, az ezen alapuló válaszadaptált kezelésnek, továbbá az egyre szélesebb körben elérhető biomarker- (lymphocyt/monocyt arány, 'thymus and activation-regulated chemokine' [TARC]) vizsgálatoknak és az új, innovatív gyógyszereknek (brentuximab-vedotin [BV], immuncheckpoint-inhibitorok stb.), melyek egyre előrébb kerülnek a terápiás vonalban.

Összefoglalónkban a kezelési eredményeink javulását magyarázó új diagnosztikus és terápiás megközelítéseket mutatjuk be, saját gyakorlatunk és tapasztalataink részletes ismertetésével és megbeszélésével.

**Diagnosztika**

A diagnózis alapja változatlanul a nyirokcsomó vagy egyéb érintett szövet excisiós biopsziáján, vagy 'core' biopsziáján, a minta részletes szövettani, immunhisztokémiai vizsgálatán alapszik. Az aspirációs citológiai vizsgálat nem elegendő, hiszen HL-ben mindössze 1–2% jellegzetes tumorsejt (Hodgkin-Reed-Sternberg [HRS]-sejt) fordul elő. A HRS-sejtek ismert CD30-marker-hordozásának és az újabban igazolt PDI-ligandok overexpressziójának kimutatása fontos tényezők, hiszen ma már ezek terápiás célpontot jelentenek, a kezelés megválasztását is befolyásolhatják.

A <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálat ma már standard eljárás HL esetében, a betegek első vonalbeli kezelése során minimum három alkalommal történik. Elsőként a pontos stádium meghatározására alkalmazzuk, ez segít az alul- és túlkezelések elkerülésében, a kezelés pontos megtervezésében, illetve összehasonlítási alapot nyújt a későbbi vizsgálatokhoz, és ezzel azok pontosságát növeli. A kezelés 2. ciklusa után ún. interim és végül a kezelés befejezését követően 'restaging' vizsgálatot végzünk. Hazánkban PET/CT vizsgálatra 11 központban van lehetőség, így a hozzáférhetőség nem akadály a vizsgálat elvégzésének; ritkán, nagyon sürgős kezelési indikáció esetén azonban a 'staging' PET/CT elmaradhat. Ezekben az esetekben is fontos, hogy mindenképpen történjen interim és 'restaging' vizsgálat (bár ilyenkor az értékelés nehezebb lehet). A relabáló/refrakter (R/R)

1. táblázat | A terápiás válasz kritériumrendszerei lymphoma esetén

	Válasz	Definíció	PET/CT alapján	CT alapján
Lugano-kritériumok	Komplett remisszió (KR)	Tumor és klinikai tünetek nincsenek	Deauville 1., 2., 3. score reziduummal vagy anélkül	Teljes radiológiai válasz, a 'target' laesiók $\leq 1,5$ cm-esek a leghosszabb átmérőben
	Részleges remisszió (PR)		Deauville 4–5. score, csökkent 'uptake'-kel a 'staging'-hez képest, bármilyen méretű reziduummal	Minimum 50%-os csökkenés a 6 legnagyobb nyirokcsomó méretében, nincs új laesio
	Stabil betegség (SD)	Sem a KR, sem a PR PD-kritériumai nem teljesülnek	Deauville 4–5. score, szignifikáns változás nélkül a 'staging'-hez képest	Nincs változás a 'staging'-hez képest
	Progresszív betegség (PD)	Új laesio megjelenése vagy a régiek minimum 50%-os növekedése	Deauville 4–5. score, növekvő 'uptake'-kel a 'staging'-hez képest, és/vagy új FDG-avid laesio megjelenése	Kóros, ha a leghosszabb átmérő $\geq 1,5$ cm, >50%-os növekedése a korábbi laesióknak
LYRIC-kritériumok	Bizonytalan válasz (IR) 1.	$\geq 50\%$ növekedés a teljes tumorméretben a kezelés első 12 hetében, klinikai romlás nélkül		
	Bizonytalan válasz (IR) 2.	Új laesiók vagy $\geq 50\%$ növekedés a meglévőekben, de a teljes tumortömeg $\geq 50\%$ -os növekedése nélkül bármikor a kezelés alatt		
	Bizonytalan válasz (IR) 3.	Növekvő FDG 'uptake' egy vagy több laesióban, ezek méret- vagy számbeli növekedése nélkül		

CT = komputer tomográfia; FDG = fluoro-dezoxi-glükóz; KR = komplett remisszió; LYRIC = Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria; PD = progresszív betegség; PET/CT = pozitronemissziós tomográfiával kombinált komputer tomográfia; PR = részleges remisszió

betegek esetében minden újabb kezelésnél indokolt a PET/CT elvégzése, továbbá autológ haemopoeticus őssejtek transzplantációja (AHSCT) előtt, hiszen a transzplantáció kimenetele szempontjából ma már a legfontosabb prognosztikai szereppel bír, és az azt követő 100. nap körül, mellyel az AHSCT hatékonyságát/sikerességét ellenőrizzük.

HL-ben a PET/CT értékelése az ötpontos Deauville-score (DS) segítségével történik: ez alapján negatívnak tekintjük az eredményt, amennyiben az 'uptake' kisebb vagy egyenlő, mint a májé (Deauville 1–3.), és pozitívnak, ha nagyobb a májénál (Deauville 4–5.). Ezek alapján határozzuk meg a remisszió mértékét, mely a hagyományos kemo- és sugárterápiánál a Lugano-kritériumokkal [4], az immuncheckpointgátló terápiát követően pedig a LYRIC-kritériumokkal [5] történik (1. táblázat). Az utóbbi kezelés esetén pseudoprogressziót (az immunterápiák mellett kezdetben megfigyelhető, átmeneti tumornövekedést vagy új laesio megjelenését) is megfigyelhetünk, így egy ún. indeterminate (bizonytalan) válasz kategóriával egészítették ki az értékelést. Ennek segítségével elkerülhető egy hatásos kezelés korai befejezése, érdemes türelmesnek lenni.

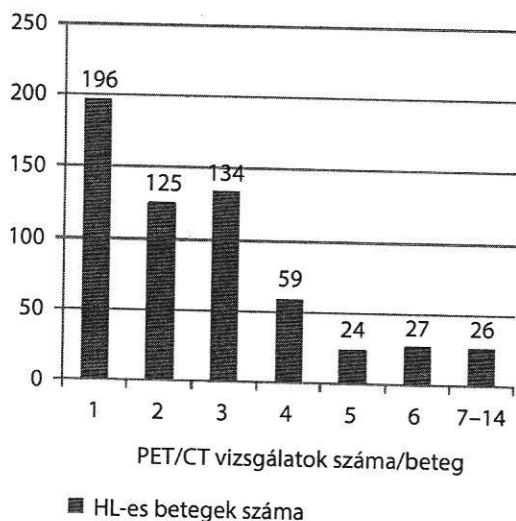
Egyetemünkön 1994 óta érhető el PET-, majd 2006-tól PET/CT vizsgálat. 2022. júliusig összesen 6885 vizsgálat történt lymphomás betegek között (ebből általunk indikált: 3508), a vizsgálatok 42%-a HL-indikációban történt (az általunk kért esetek 46%-a). A régiók-

ban, 2007 és 2011 között kezelt 113 HL-betegnél elvégzett interim és 'restaging' PET/CT vizsgálatok prognosztikai szerepét már vizsgáltuk. Az ötéves teljes túlélési arány az interim PET-csoportban 93,4%, az interim PET<sup>+</sup>-csoportban 58% volt ( $p < 0,001$ ). Az ötéves relapsusmentes túlélési arány a negatív és a pozitív csoportban 92,7% és 40,8% volt ( $p < 0,001$ ). Ez alapján javasoltuk rutinszerű alkalmazását, melynek hasznosságát a vizsgálatok növekvő száma is bizonyítja. Az 1994 és 2022 között vizsgált 591 HL-beteg 46%-ánál legalább 3 vizsgálat történt (2. ábra), a jelenlegi kezelési elveknek/szakmai ajánlásoknak megfelelően.

Az is megfigyelhető, hogy a bővülő terápiás lehetőségeknek és a javuló túlélési eredményeknek köszönhetően akár 6-nál több vizsgálat is történt R/R betegeknél az elmúlt években.

### Első vonalbeli kezelés

A HL kezelése döntően kuratív célzatú. A kezelésnek két alappillére ma a polikemoterápia (konvencionális, közép- és nagy dóziszú) önmagában és/vagy a radioterápia. Ma már az immunterápia lehetőségei is adottak, főleg a nem megfelelően reagáló betegek kezelésében. A kezelési stratégia kiválasztása függ a betegség kiterjedtségétől (stádiumától), a prognosztikai faktoroktól, a beteg korától, általános állapotától és társbetegségeitől, a hazai egészségügyi ellátási lehetőségeket is figyelembe véve.



2. ábra Hodgkin-lymphomás betegek 1994 és 2022 között elvégzett PET/CT vizsgálatainak száma a Scanomed Kft. debreceni központjában  
HL = Hodgkin-lymphoma; PET/CT = pozitronemissziós tomográfiával kombinált komputer tomográfia

A kezelési stratégia helyes megállapításához alapvető a stádium meghatározásánál a módosított Ann Arbor-klasszifikáció (Lugano-klasszifikáció) használata [4]. A korai (I–II.) és az előrehaladott (III–IV.) stádiumokban különböző prognosztikai tényezők alkalmazása javasolt.

Korai stádiumban ilyen tényező az életkor  $\geq 50$  év, az érintett régiók száma  $>3$ , a 'bulky' tumor jelenléte és a vörösvérsejt-süllyedés (amennyiben nincs B-tünet, úgy  $>50$  mm/h, B-tünet meglétekor  $>30$  mm/h) [6]. Egy tényező jelenléte már kedvezőtlen prognózist jelent, ez alapján korai kedvező vagy korai kedvezőtlen stádiumú csoport különíthető el.

Előrehaladott stádiumban a Hasenclever–Diehl-score használata terjedt el, melynek összetevői: életkor  $\geq 45$  év, férfinem, IV. stádium, hypoalbuminaemia ( $<40$  g/l), anaemia ( $<105$  g/l), leukocytosis ( $>15$  G/l), lymphocytopenia ( $<0,6$  G/l vagy 8%). Minden tényező 1 pontot jelent, összesítve a legjobb a 0, a legkedvezőtlenebb a 7-es érték [7].

A kezelés szempontjából jelenleg csak a klasszikus szövettani alcsoportú (nodularis sclerosis, kevert sejtes, lymphocytaszegény, nem differenciált) HL-lel foglalkozunk.

### Általános megfontolások

Klasszikus HL-ben a kezelés alapja központunkban és Magyarországon is az ABVD- (adriamicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin) kemoterápia. A késői szövődmények, így a későbbi életminőség szempontjából az adriamicin és a bleomicin alkalmazására kell a leginkább figyelni. Az adriamicin mint antraciklin-készítmény cardiotoxicus, egyéb cardiovascularis rizikófaktorral ren-

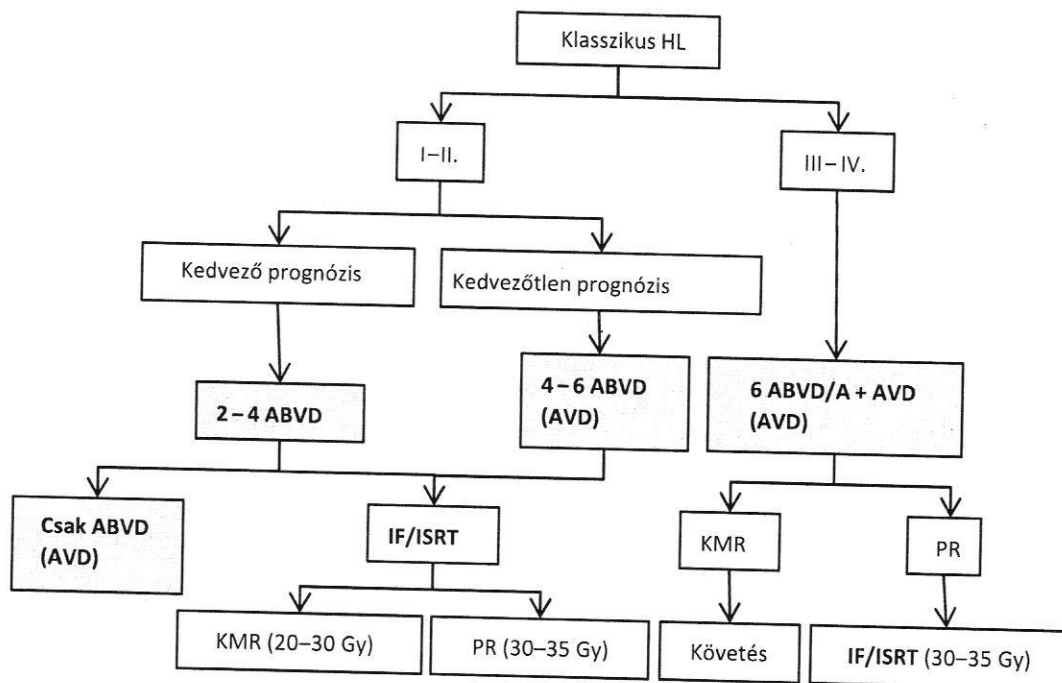
delkezőknél, időseknél alkalmazása mellett mind a kezelés előtt, mind a követés során echokardiográfia, szükség esetén kardiológiai vizsgálat javasolt, mely egyetemünkön már onkokardiológiai szakrendelés keretében megoldható.

A bleomicin tüdőkárosító hatása régóta ismert. A kezelés előtt tüdőfunkciós vizsgálatok (légzésfunkció, diffúziós kapacitás) elvégzése segíthet a fokozott rizikójú csoport felismerésében. Teljes elhagyása a kezelésből azonban ronthatja a túlélési eredményeket, így elhagyása toxicitás esetén, illetve a későbbi kezelési ciklusok során merülhet fel. A gonadotoxicitás ABVD-kezelés esetén a férfiakra veszélyes, így náluk, amennyiben a későbbiekben gyermeket szeretnének, minden esetben spermiumkrioprezervációt végzünk. Nőknél az első vonalbeli, alapdózisú kezelésnél a petefészkek károsodásának rizikója kicsi, így rutinszerűen petesejtgyűjtést nem javasolunk, de R/R esetekben a további kezeléseket előtt ez javasolt, de időigényes lehet.

A kezelés 2. ciklusa után történik az interim PET/CT. Ennek negativitása (DS 1–3.) bizonyos mértékű terápia-redukálást tesz lehetővé (a kemoterápiás ciklus csökkentése, a bleomicin vagy a sugárterápia elhagyása). Az interim vizsgálat pozitivitása esetén, ha ez DS 5., döntő többségében egyértelmű az ismételt biopszia szükségessége. A DS 4-es érték megítélése nehezebb: ilyen esetekben fontos az egyéni, személyre szabott értékelés, a klinikai lefolyás, esetleg biomarkerek (például TARC) figyelembevétele, a korábbi PET/CT-vel történő összehasonlítás, hogy milyen a regresszió mértéke. Ezek alapján szükség esetén biopszia és ennek ismeretében indokolt esetben kezelésmódosítás vagy a kezelés folytatása, majd ismételt PET/CT lehet javasolt.

Korai stádiumokban a kombinált kemoradioterápia kb. 5% ( $\pm 3\%$ ) progressziómentes túlélési előnnyel jár a csak kemoterápiával kezeltékhez képest, de ez az előny a teljes túlélésben már nem igazolható, a bővülő terápiás lehetőségeknek köszönhetően [8–10]. Így amennyiben a sugárkezelés késői mellékhatásának rizikója nagy (családi anamnézisben halmozódó tumorok előfordulása esetén, fiatal nőknél mediastinalis érintettségkor az emlőtumor fokozott rizikója, az axillaris régió besugárzása-akor a lymphoedema, coronariabetegség esetén a myocardialis infarktusz fokozott rizikója miatt stb.), személyre szabott döntést hozunk a beteggel megbeszélve a radioterápia elhagyásáról, ezekben az esetekben azonban a kemoterápia nagyobb ciklusszámban alkalmazandó. Kiindulási 'bulky' tumor esetén csak akkor javasolunk sugárkezelést, ha a kezelés végén PET-pozitivitás észlelhető, mivel PET-negativitás (mind az interim, mind a 'restaging' vizsgálatnál) esetén szignifikánsan nem rosszabbak a túlélési eredmények, amennyiben csak kemoterápiával történik a kezelés [11].

A sugárterápia újabb lehetőségei közé tartozik a besugárzott volumen csökkentése, így az érintett régió (involved-site) radioterápiája (ISRT), illetve csak az érintett nyirokcsomó besugárzása (az involved-node radioterápia



3. ábra

Kezelési irányelvek Hodgkin-lymphoma esetén

A + AVD = Adcetris + adriamicin, vinblasztin, dakarbazin; A(B)VD = adriamicin, (bleomicin), vinblasztin, dakarbazin; HL = Hodgkin-lymphoma; IF = érintett mezős; ISRT = érintett régió radioterápiája; KMR = komplett metabolikus remisszió; PR = részleges remisszió

alkalmazásával), melyekkel ugyanolyan jó progressziómentes és teljes túlélés érhető el, mint a klasszikus érintett mezős radioterápia alkalmazásával. Az alkalmazott összdózis ma már általában 20–30 Gy. A sugárterápia további fejlődésével, az intenzitásmodulált radioterápia alkalmazásával a kritikus szervek károsodása még tovább csökkenthető (3. ábra).

### Nagyon korai, kedvező stádium

A GHSG adatai alapján 2 ciklus ABVD, majd DS 1–3. eredményű interim PET/CT után 20 Gy ISRT javasolt azokban az esetekben, amelyeknél a vörösvérsejt-süllyedés <50 mm/h, nincs extranodalis érintettség, és kevesebb mint 3 nyirokcsomó-régió érintett [10]. Saját tapasztalatunk alapján mindössze a betegek 5%-a felel meg ezeknek a szigorú kritériumoknak, de esetükben ez a kombinált kezelés tartós remissziót hoz létre, relapsust közöttük nem észleltünk.

### Korai, kedvező stádium

Két ciklus ABVD után negatív interim PET/CT esetén még 2 ciklus ABVD vagy kiegészítő ISRT javasolt; amennyiben a sugárkezelés késői mellékhatásának rizikója nagy, úgy még 2–4 ciklus ABVD-kezelés önmagában alkalmazható. Néhány esetben AVD-re történő redukálás lehetséges, főleg, ha a tüdőkárosodás kialakulásának rizikója nagy, vagy cleve tüdőbetegség állt fenn.

### Korai, kedvezőtlen stádium

Két ciklus ABVD után negatív interim PET/CT esetén még 2 ciklus ABVD és ISRT javasolt; a sugárkezelés a korábban részletezetteknek megfelelően hagyható el, ezekben az esetekben egyértelműen még 4 ciklus AVD-kezelés szükséges, a bleomicin elhagyható. A mediastinális 'bulky'-val járó betegségnek korábban egyértelmű volt a kemoterápia után a sugárkezelés alkalmazása. Ma ezt már csak abban az esetben alkalmazzuk, ha a kemoterápia befejezését követően elvégzett PET/CT még pozitívítást mutat. Azoknál a betegeknél, akiknél mind az interim, mind a 'restaging' PET/CT vizsgálata negatív eredményű, a sugárkezeléstől eltekintünk, esetükben szorosabb, gyakoribb ellenőrző vizsgálatokat végzünk.

### Előrehaladott stádium

Két ciklus ABVD után negatív interim PET/CT esetén a bleomicin elhagyható, és még 4 ciklus AVD-kezelés javasolt. Az FDA és az EMEA az ECHELON-1 vizsgálat eredményei [12] alapján befogadta a BV-AVD-t (A + AVD) is az előrehaladott stádiumú HL-betegek első vonalbeli kezelésére; a bleomicin elhagyására az ABVD-kombinációból ezekben az esetekben a növekvő tüdőtoxicitás miatt volt szükség [13]. A BV a leggyakrabban perifériás szenzoros neuropathiát okoz, mely a betegek döntő többségében nem befolyásolja jelentősen a mindennapi életet, és a kezelés befejezésével fokozatosan javul, idővel regrediál. Fontos azonban ennek figyelése és

követése, és súlyosabb esetekben a gyógyszer dózisanak csökkentése vagy elhagyása indokolt. A BV másik fontos mellékhatása a neutropenia, mely miatt profilaktikus granulocytakolónia-stimuláló faktor alkalmazása javasolt. Az A + AVD kezelés jelenleg IV. stádiumú betegeknek egyedi méltányossági kérelemmel érhető el. Bár előrehaladott stádiumban, rossz prognózisú esetekben (IPS >4, kor <60 év) az eszkálat dózisú BEACOPP- (bleomicin, etopozid, adriamicin, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prokarbazin, prednizolon) kezelés egy lehetséges választási lehetőség, saját gyakorlatunkban ezt a késői szövődmények (második malignitás, fertilitási problémák [14]) miatt nem használjuk, ezekben az esetekben A + AVD kezelést indítunk. Klinikai vizsgálat keretében 11, egyedi méltányossági kérelem segítségével már 6 betegünk részesült első vonalban A + AVD kezelésben, s csak 1 betegnél észleltünk refrakter állapotot, ő sikeres autológ őssejt átültetésen esett át. Mindössze 3 esetben alakult ki szenzoros neuropathia, mely terápiacsökkentést vagy -elhagyást nem tett szükségessé.

### *Idős Hodgkin-lymphomás betegek kezelése*

Speciális megközelítést igényel az idős (a nemzetközi adatok alapján 60 év feletti) betegek kezelése, mely a biológiai kor és a társbetegségek figyelembevétele alapján lehet palliatív vagy kuratív. A tényleges életkornál már sokkal fontosabb tényező a biológiai kor, saját gyakorlatunkban ez alapján határozzuk meg a kezelést. Az ABVD mellett törékenyebb betegek kezelésére a BV-monoterápia vagy dakarbazinnal, bendamuszttal történő kombinációja reális választás lehet, ez jelenleg csak egyedi méltányossági kérelem segítségével érhető el. Bendamuszttal kombinálva érhető el a betegek legnagyobb részében remisszió [15], a mellékhatások miatt azonban ennek alkalmazása ritkán jön szóba. Eddig 2 idős nőbetegnél alkalmaztunk BV-dakarbazin kezelést, mindkettőjüknél szenzoros neuropathia alakult ki, mely dóziscsökkentést tett szükségessé: az egyik esetben komplett remisszió, a másik esetben részleges remisszió alakult ki.

### **Relabáló/refrakter (R/R) Hodgkin-lymphomás betegek kezelése**

A betegek kb. 20–30%-a refrakter az első vonalbeli kezelésre, vagy relabál azt követően. Ezen esetekben változatlanul az autológ őssejt transzplantáció a standard kezelés, kiegészülve a BV-kezeléssel: vagy a transzplantáció előtt a megfelelő mélységű remisszió eléréséhez, vagy a transzplantációt követően a relapsus szempontjából nagy rizikójú betegeknek alkalmazott konszolidációs terápiaként.

Az elsődleges kezelésre nem megfelelően reagáló betegeknek a terápia megválasztása számos tényezőtől függ: a kezelésre adott választól (nem került komplett remiszióba,

vagy progrediált, azaz terápia-refrakter, vagy relabált), a betegség kiterjedtségétől (lokalizált vagy disszeminált), a megelőző kezelések formájától, a beteg korától és általános állapotától. Függsz a várható eredményességtől, kockázattól és döntően attól, hogy kuratív vagy palliatív céllal akarjuk alkalmazni. Figyelembe véve, hogy a HL-betegek döntő többsége fiatal, a kezelés alapvetően kuratív célú.

Kemoterápia után lokális relapsus esetén felmerülhet a radioterápia alkalmazása, ez azonban ritkán elegendő. A refrakter vagy 3 éven belül relabáló betegeknek ún. közepedózisú, mentő kezelést alkalmazunk, melynek alapját változatlanul a hagyományos kemoterápiás protokollok képezik.

Jelen gyakorlatunk szerint a DHAP az első választandó mentő kezelés, melynek második ciklusával őssejtgyűjtés történik. Az ezt követő PET/CT eredménye alapján döntünk a további kezeléstről: amennyiben negatív, úgy AHSCT történik, míg ha pozitív, második mentő kezelésként BV-bendamuszttal kezelést alkalmazunk. A HL-betegek AHSCT során elért eredményei jobbak, ha a beteg komplett metabolikus remisszióban (KMR) kerül transzplantációra, így ennek elérésére feltétlenül törekedni kell. A hagyományos mentő kezelésekkal 17–75%-ban érhető el komplett remisszió [16]. Amennyiben a hagyományos 'salvage' kezelésekkal nem érünk el KMR-t, úgy BV-alapú kezelés, ennek elégtelensége esetén PDI-gátló kezelés javasolt. A BV bár önmagában is jó válaszarányt mutatott 34%-os komplett remissziós aránnyal és 75%-os teljes válaszarányal [17] az erősen előkezelt betegekben, addig a különböző BV-alapú kombinált terápiák (BV-bendamuszttal, BV-DHAP, BV-ESHAP, BV-gemcitabin, BV-ICE) jóval nagyobb arányban hoznak létre KMR-t (69–81%), mely nagyon fontos a transzplantáció sikeressége szempontjából, és a teljes válaszarány is 74–95%-os [16]. Az első hazai BV-kezeléssel történő tapasztalatok felmérése 6 hematológiai osztály bevonásával történt 2013. január 1. és 2016. december 31. között. Ezen időszak alatt AHSCT előtt 54 beteg részesült BV-kezelésben. A teljes válaszarány 66,6%, ebből a komplett remisszió 42,6% volt. Monoterápiában 16 beteg, kombinált kezelésben 34 beteg részesült (31 esetben bendamuszttal kombinálva). A teljes válaszarány és a komplett remisszió vonatkozásában a két csoport között nem volt szignifikáns különbség [18]. A hazánkban működő 4 felnőtt őssejttranszplantációs központ közösen mérte fel a 2016 és 2018 között AHSCT előtt BV + bendamuszttal kezelésben részesült 41 HL-beteg adatait. A kezelésre adott teljes válaszarány 78% volt, 29 (70,7%) beteg került komplett remiszióba. Az AHSCT után 12 beteg (29,3%) relabált. A medián 17 hónapos követés után a becsült 2 éves teljes és progressziómentes túlélés az AHSCT után 93%, illetve 62% volt [19], mely rendkívül jó eredmény, hiszen a transzplantáció után a relapsusok >90%-a az első 2 évben fordul elő. Bár a hagyományos kemoterápiákhoz képest jobb eredményeket mutatnak a BV-alapú kombinációk, egyelőre

első mentő kezelésként ezek a terápiák még nem érhetőek el. Saját tapasztalataink alapján az összejtgyűjtés is nehézségekbe ütközhet főleg BV-monoterápia és BV-bendamusztiin kezelés mellett, így ezt is figyelembe kell venni a kezelés megválasztásakor.

Eddig 34 betegünk részesült AHSCT előtt BV + más kemoterápia kombinációjában, ebből 30 beteg BV-bendamusztiin kezelésben jó effektivitással. 3 beteg nem került KMR-be, így náluk PD1-gátló kezelést alkalmaztunk, ezt követően került sor a transzplantációra. A BV + bendamusztiin kezelés során a nemzetközi adatoknak megfelelően leggyakrabban előforduló infúziós reakciókat észleltük [16], melyek főleg férfiaknál jelentkeztek, szteroiddal és folyadékpótlással kezelhetők voltak. Sikeres összejtgyűjtést nem tudtunk ezzel a kezeléssel végezni, így az összejtgyűjtést érdemes a DHAP-kezelés 2. ciklusa során elvégezni, vagy a BV-t ezekben az esetekben hagyományos polikemoterápiával kombinálni.

Az ezekre a kezelésekre KMR-be nem kerülő betegeknél AHSCT előtt további kezelést, így PD1-gátló antitesteket (nivolumab, pembrolizumab) alkalmazunk, melyek az immunválaszt erősítik, mellékhatásprofiljuk emiatt egyedi, így autoimmun jelenségekre (thyreoiditis, pneumonitis, colitis stb.) kell felkészülnünk. Jelenleg egyedi méltányossági kérelemmel érhetőek el transzplantáció előtt, transzplantáció és BV-kezelést követően pedig tételes finanszírozás keretében. 7 betegünk részesült PD1-gátló kezelésben, mindannyian remisszióba kerültek, 3 esetben ezt követően került sor a transzplantációra. Mellékhatásként 1 esetben thyreoiditist és 1 esetben pneumonitist észleltünk.

A BV hazánkban jelenleg tételes finanszírozás keretében érhető el autológ transzplantáció után relabáló, illetve transzplantációra nem alkalmas betegeknél, akik legalább két, korábbi kemoterápiás kezelésben részesültek, valamint a progresszió, relapsus szempontjából nagy rizikójú betegeknél AHSCT utáni konszolidációs kezelésként R/R betegeknél számára.

Fenntartó BV-kezelésben AHSCT után 48 betegünk részesült, a neuropathia előfordulási aránya közöttük nagyobb volt (20%), mint az első vonalban kezeltéknél. Bár a BV 'retreatment' is alkalmazható későbbi relapsus esetén, saját betegeink között erre még nem volt példa.

Harmadlagos vagy későbbi kemoterápiák, valamint nagy dózisos kezelés és AHSCT utáni terápia csak számos szempont figyelembevételével, individuálisan határozható meg. Amennyiben lehetőség van rá, úgy klinikai vizsgálatban történő kezelés javasolt. Hazai centrumok részvételével az anti-CD25 kamidanlumab-tezirinnel vagy a PD1-gátló/anti-TIGIT pembrolizumab/vibosztohimab kezeléssel voltak vizsgálatok, eredményeiket várjuk. Az allogén transzplantáció továbbra is jelentős, 20–30% körüli mortalitással jár, ezért ha erre kényszerülünk, redukált intenzitású kondicionálás alkalmazandó, melynek mortalitása kisebb. Az újabb vizsgálatok alapján a haploidentikus családi donor alkalmazása poszttranszplantációs ciklofoszfamid használatával is kedvező eredmények

kel jár, egyrészt a könnyebben elérhető donorok alkalmazása, másrészt a kedvezőbb progressziómentes túlélés, alacsonyabb relapsusarány és peritranszplantációs mortalitás miatt, továbbá az akut és krónikus graft *versus* host incidenciája is kisebb. Az allogén transzplantáció aránya azonban jelenleg HL-ben visszaszorulóban van, köszönhetően az új immunterápiás lehetőségeknek, de ezek hosszú távú eredményességéről még nem nyilatkozhatunk. Mindössze 1 betegünk került haploidentikus allogén transzplantációra az elmúlt 5 évben, ő ezt követően infekciós szövődményben exitált.

Összességében HL-ben javasolt protokolláris, de mégis egyénre szabott, a beteggel egyeztetett, folyamatosan (újra)értékelt kezelés. Míg a kis rizikójú, jó prognózisú, jól reagáló betegeknél a meggyógyítás mellett figyelni kell a késői kezelési szövődmények minimalizálására és a normális életminőség fenntartására, addig a nagy rizikójú R/R betegeknél a döntő cél a gyógyítás a hagyományos lehetőségek és az új innovatív lehetőségek, valamint a nagy dózisos kezelést követő AHSCT együttes alkalmazásával. Bár 2 év elteltével a betegség relapsusának rizikója már elenyésző, a kezeléseket hosszú távú szövődményeinek, így az esetleges második malignitásoknak, cardiovascularis mellékhatásoknak a rizikója nagy, ami miatt a betegek hosszú távon (életük végéig) történő rendszeres követését javasoljuk.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* I. Á., G. I. és M. Zs. írta és ellenőrizte a kéziratot, M. Zs. végezte az adatgyűjtést és feldolgozást. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal *versus* involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2835–2841.
- [2] Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4548–4554.
- [3] Pinczés L, Miltényi Zs, Jóna Á, et al. How the epidemiology of Hodgkin lymphoma changed in Debrecen, Hungary. *Med Res Arch.* 2016; 4: 6. ISSN 2375-1924. Available from: <https://es-med.org/MRA/mra/article/view/658> [accessed: 27 Jan, 2023].
- [4] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3059–3068.
- [5] 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: 2489–2496.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma (version V.2).

- 2023). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) [accessed: 27 Jan, 2023].
- [7] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506–1514.
- [8] André MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1786–1794.
- [9] 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.
- [10] Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2835–2845.
- [11] Ricardi U, Levis M, Evangelista A, et al. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv.* 2021; 5: 4504–4514.
- [12] Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 331–344. Erratum: *N Engl J Med.* 2018; 378: 878.
- [13] Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase I, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1348–1356.
- [14] Cheson BD. Is BEACOPP better than ABVD? *Curr Hematol Malig Rep.* 2007; 2: 161–166.
- [15] Yasenchak CA, Bordoni R, Patel-Donnelly D, et al. Frontline brentuximab vedotin as monotherapy or in combination for older Hodgkin lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_Suppl): 8032.
- [16] Bartlett NL. Optimizing second-line therapy for Hodgkin lymphoma: a work in progress. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 3097–3103.
- [17] 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: 2183–2189.
- [18] Molnár Zs, Pinczés LI, Piukovics K, et al. Brentuximab vedotin treatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. A Hungarian retrospective study. [Relabáló/refrakter Hodgkin-lymphoma brentuximab vedotin kezelése. Hazai tapasztalatok.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1630–1634. [Hungarian]
- [19] Pinczés LI, Szabó R, Illés Á, et al. Real-world efficacy of brentuximab vedotin plus bendamustine as a bridge to autologous hematopoietic stem cell transplantation in primary refractory or relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2020; 99: 2385–2392.

(Miltényi Zsófia dr.,  
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032  
e-mail: miltényi.zsofia@med.unideb.hu)

## MEGHÍVÓ

Az Észak-Közép-budai Centrum Új Szent János Kórház  
és Szakrendelő Tudományos és Oktatási Bizottsága  
tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2023. március 30. (csütörtök) 14 óra  
Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Üléseelnök: Prof. Dr. Hirschberg Andor

### Program:

- Muzsnai Ágota dr. (Gyermekendokrinológiai Szakrendelés, Budai Gyermekórház):  
Növekedést segítő új gyógyszerek a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) asztalán.  
Miben reménykedhetnek az aránytalan és az arányos törpék? 15 perc
- Tobisch Borbála dr. (Gyermekendokrinológiai Szakrendelés, Budai Gyermekórház):  
Variációk a primer és a secunder amenorrhoeára 15 perc
- Hajnal Bence dr., Mona Tamás dr. (Gyermeksebészeti Osztály):  
Felszívódó implantátumok alkalmazása a Gyermeksebészeti Osztályunkon 15 perc
- Tomasics Gyula dr., Kis János Tibor dr., Winkler Gábor dr., Schandl László dr. (II. Belgyógyászati Osztály):  
Immunterápia-indukált 1-es típusú diabetes mellitus 15 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)