

# HODGKINOVY LYMFOMY – SOUČASNÁ DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Jan Hudeček

Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK a MFN, Martin

Hodgkinova nemoc je maligní lymfom, který má ve většině případů původ v pre-apoptických B-buňkách zárodečného centra lymfatického folikulu. Základem diagnostiky Hodgkinových lymfomů (HL) zůstává histologické a imunohistochemické vyšetření bioptického vzorku. V současnosti se kurabilita HL pohybuje kolem 80 %, proto je strategie léčby HL vedena snahou dosáhnout maximální terapeutický efekt s minimálním výskytem nežádoucích účinků, především pozdních (sekundární malignity, neplodnost). Vhodným nástrojem pro volbu léčby první linie přizpůsobené riziku je třístupňové dělení HL na časné stadium s příznivou prognózou, časné stadium s nepříznivou prognózou (intermediární) a pokročilé stadium. Léčba relabujících a primárně progredujících HL zůstává problematickou. V článku jsou uvedeny používané způsoby léčby HL.

**Klíčové slova:** Hodgkinovy lymfomy, diagnostika, léčba.

**Klíčové slova MeSH:** Hodgkinova choroba – diagnostika, terapie.

## HODGKIN'S LYMPHOMAS – CURRENT DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Hodkin's disease is a malignant lymphoma, in most cases originating in pre-apoptotic B-cells of the germinal center of lymphatic follicle. Diagnosis is based on immunohistochemical and histological examination of the bioptic sample. Currently the curability rate of the HL is around 80 %, that is the why the strategy of treatment is led by effort of reaching maximal therapeutic effect with minimal occurrence of the adverse effects, mainly late adverse effects (secondary malignancy, infertility). Division into three groups is an excellent tool for the choice of 1st line treatment. Early, good prognosis stage; early stage with unfavorable prognosis (intermediate) and advanced stage. Treatment of relapsed and primary refractory patients remains problematic. In the article usual treatment options are listed.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma; diagnosis; treatment.

**Key words MeSH:** Hodgkin disease – diagnosis, therapy.

Onkologija (Bratisl.), 2006, roč. 1 (2): 118–121

### Úvod

Hodgkinova nemoc je zhoubné lymfoproliferativní onemocnění, jehož patognomické buňky Reedové-Sternbergovy resp. jejich mononukleární varianty - buňky Hodgkinovy (HRS buňky) tvoří minoritní část buněčného infiltrátu (cca 1 %; 0,1 – 10 %), ve kterém dominují reaktivní elementy (lymfocyty, eozinofily, neutrofilové, histiocyty, plazmocyty, fibroblasty). Tato skutečnost způsobila, že od prvních popisů tohoto onemocnění (Hodgkin, 1832; Wilks, 1856) a HRS buněk (Langhans, 1872; Sternberg, 1898; Reedová, 1902) uplynula dlouhá řada let, než byl objasněn jejich původ. Až rozvoj mikrometod v 90. letech minulého století umožnil izolovat dostatečná množství HRS buněk (kolem  $10^6$  buněk s čistotou alespoň 80 %) pro jejich molekulárně-genetická vyšetření (PCR). Většina HRS buněk vzniká klonální proliferací B-buněk zárodečného centra folikulu (až 97 % případů), zbývající část má T-buněčný původ, o čemž svědčí přeskupení (rearanžování) genu pro imunoglobulin v prvním a genu pro T-buněčný receptor ve druhém případě (10, 12). Protože je Hodgkinova nemoc maligní lymfom, je nutné upřednostňovat její označení názvem Hodgkinův lymfom (HL).

### HRS buňky

HRS buňky mají původ v pre-apoptických B-buňkách zárodečného centra lymfatického folikulu,

kteří navzdory nevytvoření B-buněčného receptoru s vysokou afinitou unikají negativnímu výběru a apoptóze. Výběr antigenu je charakteristickým znakem zárodečného centra, které se vyvíjí jako specializovaná struktura během imunitní odpovědi z klonálně expandujících antigen-specifických B-buněk, ve kterých probíhá proces hypermutace vedoucí ke vzniku somatických mutací v seskupení jejich imunoglobulinových genů. Při fyziologické imunitní reakci jsou B-buňky s nepříznivými mutacemi (např. vedoucími k expresi B-buněčného receptoru s omezenou, autoreaktivní nebo nízkou afinitou) účinně odstraňovány apoptózou zprostředkovanou transmembránovým receptorem FAS/CD95, který ji podněcuje. Příčina selekční výhody prekurzorů HRS buněk není známa. Předpokládá se několik možných mechanismů, které umožňují přežití a autonomní růst HRS buněk, např.:

1. vysoká exprese inhibitoru apoptózy zprostředkované FAS/CD95 (c-FLIP) HRS buňkami,
2. významná aktivace NF $\kappa$ B v HRS buňkách způsobená buď mutací jeho inhibitoru (I $\kappa$ B $\alpha$ ), nebo expresí membránových proteinů LMP1 a LMP2 podmíněné infekcí virem Epstein-Barrové (EBV), které NF $\kappa$ B aktivují,
3. aktivace transkripčních faktorů STAT a AP1 a následně cyklinu D2 nebo
4. aberantní exprese a parakrinní či autokrinní aktivace receptorů tyrozinkináz liniemi HRS buněk (1, 12, 13).

Pro HRS buňky je typické snížení hladiny mRNA pro znaky B-linie včetně imunoglobulinů, kterou způsobuje inaktivace imunoglobulinového promotoru v důsledku nedostatku transkripčního faktoru Oct2 a jeho koaktivátoru (BOB.1) (12).

Infekce EBV přispívá k onkogenezi HL. Virová DNA v HRS buňkách byla prokázána u cca 50 % případů (20 – 80 %) tohoto onemocnění. Její výskyt kolísá nejen podle typu HL, ale i epidemiologických faktorů (např. u osob HIV pozitivních se nachází téměř ve všech případech). Osoby s anamnézou infekční mononukleózy mají trojnásobné riziko vzniku tohoto onemocnění (13).

HRS buňky nemají specifické chromozomální aberace a je pro ně typická chromozomální nestabilita. Nadměrná tvorba cytokinů (např. IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10 a IL-13, GM-CSF, TGF- $\beta$ , lymfotoksinu-a) a jejich receptorů HRS buňkami vyvolává nejen tzv. B-symptomy v klinickém obraze tohoto onemocnění, ale determinuje i charakter celulárního lymfomového infiltrátu (12).

Navzdory novým poznatkům o původu HRS buněk zůstává etiologie HL neznámá.

### Diagnostika HL

Základem diagnostiky HL zůstává histologické a imunohistochemické vyšetření bioptického vzorku. Nové zobrazovací metody (např. magnetická rezonance a pozitronová emisní tomografie

**Tabuľka 1. Imunofenotyp Hodgkinových a Reedov-Sternbergových buniek Hodgkinových lymfomů (v závorke je uvedeno procento výskytu daného znaku v tēto populaci buněk; upraveno podle 12).**

Znak	NLP-HL	C-HL
CD30	-	-/+ (až 100%)
CD15	-	-/+ (75 – 85 %)
CD20	+ (až 100 %)	-/+ (cca 40 %)
CD79a	+ (až 100 %)	-/+ (< 40 %)
J řetězec	+/-	-
Otc2	+	-/+
EMA	+/- (cca 50 %)	-

*Vysvětlivky: NLP-HL – nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predomancí, C-HL – klasické Hodgkinovy lymfomy, Oct2 – transkripční faktor, EMA – epitelální membránový antigen, +/- – většina případů pozitivních, -/+ – většina případů negativních.*

– PET) zpřesňují staging onemocnění a monitorování odpovědi na léčbu. Časně použít PET během chemoterapie by mohlo přispět k identifikaci nemocných nedostatečně reagujících na léčbu, u kterých je nutná její intenzifikace. Zdá se, že trepanobiopsické vyšetření kostní dřene není nezbytné při klinických stadiích I – IIA bez přítomnosti rizikových faktorů, protože infiltrace kostní dřene lymfomem se v těchto případech vyskytuje u méně než 1 % nemocných. Naopak je toto vyšetření doporučováno u pokročilého onemocnění (infiltrace kostní dřene u 4 – 15 % případů) a při přítomnosti B-symptomů i u lokalizovaných forem choroby. Pokud je biopsické vyšetření kostní dřene indikované, je vhodné jej provádět bilaterálně, protože fokální postižení kostní dřene je u HL časté. Samotná infiltrace kostní dřene HL není nepříznivým prognostickým faktorem a nedefinuje specifickou rizikovou skupinu nemocných, která by vyžadovala zvláštní terapeutický přístup (2).

HL jsou heterogenní skupinou onemocnění. Na základě biologických vlastností (morfologie, imunofenotyp) a klinického obrazu jsou HL podle současné klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) rozděleny do dvou skupin:

1. nodulární HL s lymfocytární predomancí (NLP-HL) a
2. klasické HL (C-HL) (7).

NLP-HL představuje asi 5 % všech HL. Je onemocněním středního věku (30 – 50 let), které postihuje převážně periferní lymfatické uzliny (LU). Má indolentní průběh se sklonem k relapsům. C-HL tvoří většinu HL a podle morfologie HRS buněk a charakteru reaktivního infiltrátu v histologickém obraze se dělí do čtyř typů:

1. typ nodulárně sklerotický (cca 70 % C-HL),
2. typ smíšené buněčnosti (cca 20 – 25 % C-HL),
3. typ bohatý na lymfocyty (cca 5 % C-HL) a

**Tabuľka 2. Stagingová klasifikace Hodgkinových lymfomů z Ann Arbor.**

Stadium I	Postižení jedné regionální lymfatické oblasti (I) nebo jednoho extralymfatického orgánu (IE)
Stadium II	Postižení dvou a více regionálních lymfatických oblastí na téže straně bránice (II), případně spolu s postižením extralymfatického orgánu/tkáně, které je způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny (IIE)
Stadium III	Postižení regionálních lymfatických oblastí na obou stranách bránice (III), které může být provázeno postižením extralymfatického orgánu/tkáně, způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny (IIIE), postižením sleziny (IIIS) nebo obou současně (IIIES)
Stadium IV	Generalizované formy onemocnění s postižením jednoho nebo více extralymfatických orgánů s postižením nebo bez postižení uzlin

*Poznámka: Za lymfatické orgány jsou považovány lymfatické uzliny, slezina, thymus a Waldayerův okruh.*

**Podskupiny Hodgkinových lymfomů podle přítomnosti celkových projevů (B-symptomů)**

A	Bez celkových projevů
B	Je přítomný minimálně jeden z těchto celkových příznaků: - nevysvětlitelný úbytek hmotnosti > 10 % v průběhu posledních 6 měsíců - nevysvětlitelná horečka > 38 °C - noční poty

**Tabuľka 3. Negativní prognostické faktory u Hodgkinových lymfomů podle studijní skupiny EORTC a GHSG.**

EORTC	GHSG
1/ velká mediastinální masa (≥ 1/3 maximálního průměru hrudníku)	1/ velká mediastinální masa (≥ 1/3 maximálního průměru hrudníku)
2/ věk ≥ 50 let	2/ extranodální postižení (postižení extralymfatické tkáně způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny)
3/ FW ≥ 50 bez B-symptomů nebo ≥ 30 s B-symptomů	3/ FW ≥ 50 bez B-symptomů nebo ≥ 30 s B-symptomů
4/ ≥ 4 postižené oblasti	4/ ≥ 3 postižené oblasti

*Vysvětlivky: EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, GHSG – German Hodgkin's Study Group, FW – sedimentace erytrocytů.*

**Tabuľka 4. Mezinárodní prognostické skóre (IPS).**

Rizikové faktory pokročilého stadia onemocnění	<ul style="list-style-type: none"> <li>• věk ≥ 45 let</li> <li>• mužské pohlaví</li> <li>• klinické stadium IV</li> <li>• sérový albumin &lt; 40 g/l</li> <li>• anemie (hemoglobin &lt; 105 g/l)</li> <li>• leukocytóza (leukocyty ≥ 15 . 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• lymfopenie (lymfocyty &lt; 8% z počtu leukocytů nebo &lt; 0,6 . 10<sup>9</sup>/l)</li> </ul>	IPS s nízkým rizikem (0 – 3 rizikové faktory) IPS s vysokým rizikem (≥ 4 rizikové faktory)
--	---	---

**Tabuľka 5. Stadia Hodgkinových lymfomů z hlediska prognózy a léčby nemocných.**

Stadium	EORTC	GHSG
Časně stadium s příznivou prognózou	KS I – II bez rizikových faktorů (nad bránicí)	KS I – II bez rizikových faktorů
Časně stadium s nepříznivou prognózou (intermediární)	KS I – II s počtem rizikových faktorů ≥ 1 (nad bránicí)	KS I, KS IIA s počtem rizikových faktorů ≥ 1, KS IIB se zvýšenou FW a/nebo ≥ 3 postiženými oblastmi, ale bez velké mediastinální masy a/nebo extranodálního postižení
Pokročilé stadium	KS III - IV	KS IIB s velkou mediastinální masou a/nebo extranodálním postižením, KS III - IV

*Vysvětlivky: EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer, GHSG – German Hodgkin's Study Group, KS – klinické stadium, FW – sedimentace erytrocytů (≥ 50 bez B-symptomů nebo ≥ 30 s B-symptomů).*

4. typ chudý na lymfocyty (< 5 % C-HL). Tato skupina HL má již typické klinické projevy i bimodální incidenci.

Zatímco HRS buňky NLP-HL ještě vykazují některé buněčné znaky B-linie (např. CD20, CD79a), většina HRS buněk C-HL je postrádá (tabulka 1).

Tato skutečnost pravděpodobně souvisí s genezí vzniku HRS buněk NLP-HL (klonální expanze vysocce mutovaných B-buněk zárodečného centra se známkami výběru antigenu) (13).

**Léčba HL**

HL jsou potenciálně vyléčitelná onemocnění. V současnosti se jejich kurabilita pohybuje kolem 75 – 80 % nemocných. Vzhledem k tomu je strategie léčby HL vedena snahou dosáhnout maximální terapeutický efekt s minimálním výskytem nežádoucích účinků, především pozdních (sekundární malignity, neplodnost).

Způsob léčby HL určuje rozsah onemocnění (klinické stadium) a přítomnost rizikových faktorů. V klinické praxi je pro určení rozsahu onemocnění používána klasifikace z Ann Arbor (1971) (tabulka 2). Méně často je užívána její cotswoldská modifikace (1989), která rozděluje klinické stadium III na dvě podstadiumy podle rozsahu postižení LU v subdiaphragmatické oblasti. Podstadium III1 je definováno přítomností nebo nepřítomností lymfadenopatie v splenických, hilových, celiackých a portálních uzlinách, podstadium III2 pak postižením paraaortálních, ilických nebo mesenterálních LU (10). Mezi nepříznivé prognostické faktory patří obecně velká nádorová masa a vyšší věk provázený komorbiditou (tabulka 3) (5). Výběru vhodné léčby přizpůsobené závažnosti onemocnění nejen z hlediska jeho rozsahu a přítomnosti rizikových faktorů, ale i biologické reakce organismu na nádorový proces (např. přítomnost anemie, snížené hladiny albuminu) mají napomáhat prognostické indexy (skóre). Mezinárodní prognostické skóre (IPS), které bylo vytvořeno pro stratifikaci nemocných s pokročilým HL (tabulka 4) (6), nenašlo širší uplatnění v klinické praxi. Všeobecně akceptovaným se však stalo rozdělení nemocných do tří prognostických (rizikových) skupin (tabulka 5) (4).

**Radioterapie HL**

Samotná radioterapie již není doporučována ani u lokalizovaných forem onemocnění. Kombinovaný způsob léčby (chemoterapie a adjuvantní radioterapie) se stal standardním postupem. Iničiální chemoterapie postihuje i subklinické onemocnění mimo ozařované pole a zvyšuje citlivost lymfomu k záření. Tento postup snížil riziko relapsů onemocnění po samotné radioterapii (> 30 % případů) a umožnil zmenšení ozařovaného pole i snížení dávky záření. Opuštění techniky extenzivního ozáření (extended field – ozáření klinicky postižené oblasti i přilehlých oblastí s možným rizikem subklinického šíření nemoci) snížilo riziko pozdních následků radioterapie (např. plicní dysfunkce, srdeční selhání, hypothyreóza, sekundární malignity). V současnosti preferované lokální ozáření (involved field – IF) je

zaměřené jen na postiženou lymfatickou oblast. Pro plánování radioterapie je rozhodující informace o nálezu před a po chemoterapii, která musí být dostupná v čase plánování. V těchto případech je pak možné ozařovat jen skutečně postižené oblasti (tzv. „patologický IF“) (14).

**Chemoterapie HL**

V léčbě HL má kurativní potenciál jen polychemoterapie (kombinovaná chemoterapie). Při porovnávání efektivity chemoterapeutických režimů různých generací lze konstatovat, že kombinace ABVD je stejně účinná jako alterující MOPP/ABVD a hybridní kombinace MOPP/ABV a všechny jsou účinnější než samotná kombinace MOPP. Kombinace ABVD (Bonadonna a spol., 1975) má v porovnání s těmito režimy nižší toxicitu, pokud jde o výskyt sekundárních hematologických malignit (AML, MDS) a sterility. Nelze však opomenout její potenciální nežádoucí vliv na myokard (adriamycin) a plíce (bleomycin), zvláště při protražovaném podávání (6 – 8 cyklů) a při kombinaci s radioterapií. Přesto je kombinace ABVD považovaná za standard, se kterým jsou porovnávány nové terapeutické režimy. Zvýšení intenzity dávky chemoterapie zpravidla zvyšuje její efekt. Toho lze dosáhnout buď zvýšením dávky léku, který je nadále podáván ve stejných intervalech, nebo zkrácením intervalu mezi podáním léku resp. mezi cykly chemoterapie. Zintenzivnění léčby HL (kombinace BEACOPP, eskalovaný BEACOPP) snižuje riziko progresí a časných relapsů a zlepšuje trvání remise (EFS) o 10 – 20 %, ale za cenu vyšší hematologické toxicity (myelosuprese vyžadující substituční léčbu erytrocytárními a trombocytyárními koncentráty a podávání růstových faktorů, sekundární malignity). Zkrácení intervalu mezi cykly chemoterapie (BEACOPP-14) mělo podobný účinek (3).

**Terapie NLP-HL**

Léčba NLP-HL je specifická. Tyto lymfomy jsou převážně lokalizovaná onemocnění (> 70 % případů v době stanovení diagnózy) s příznivou prognózou, a proto je možné u klinického stadia (KS) I bez rizikových faktorů po kompletní extirpaci postižené uzliny uplatnit taktiku „watch and wait“ (jen observace). Nemocní s KS I – IIA bez rizikových faktorů

mohou být léčeni jen lokální radioterapií (IF 30 Gy). Pokročilá stadia onemocnění se vyskytují asi u 20 % nemocných. Jejich prognóza se podobá prognóze nemocných s pokročilými C-HL a podobná je i strategie jejich léčby. Vzhledem k fenotypu HRS buněk NLP-HL (CD20+) je možné použít rituximab (monoklonální anti-CD20 protilátka) jako léčbu první linie i terapie relapsu onemocnění. U C-HL je jeho použití diskutabilní. Bylo zaznamenáno přechodné zmenšení lymfadenopatie v důsledku eliminace CD20+ B-buněk (9).

**Terapie C-HL**

Nemocní s C-HL v časném stadiu choroby s příznivou prognózou (KS I – II bez rizikových faktorů) jsou léčeni 2 – 4 cykly chemoterapie (ABVD) a lokální radioterapií (IF 20 – 36 Gy). Po 5 – 10 letech je trvání remise jejich onemocnění (EFS) > 95 % a celkové přežití (OS) > 90 %. Výskyt sekundárních hematologických malignit je v této skupině < 1%. V časném stadiu choroby s nepříznivou prognózou (KS I – II s rizikovými faktory) je indikováno 4 – 6 cyklů chemoterapie (ABVD) a adjuvantní radioterapie (IF 20 – 36 Gy). Po 5 letech je v remisi choroby (EFS) 85 – 87 % nemocných, ale přežívá (OS) < 90 % z nich, protože 13 – 15 % nemocných má časnou progresi nebo relaps a jejich prognóza se neliší od prognózy nemocných s pokročilým onemocněním. Tato dosud obtížně identifikovatelná skupina nemocných by mohla mít prospěch z intenzivnější léčby. Pokročilá stadia (KS III – IV) HL jsou léčena 6 – 8 cykly chemoterapie obsahující antracykly (ABVD, BEACOPP základní či eskalovaný). Zdá se, že z konsolidační radioterapie (IF 36 – 40 Gy) v této skupině mají prospěch jen nemocní, kteří po chemoterapii nedosáhli kompletní remise onemocnění. U nemocných, kteří jsou v kompletní remisi po 6 cyklech chemoterapie, je 8 cyklů dostačujících. Adjuvantní radioterapie u nich nezlepšuje ani trvání remise (EFS), ani přežívání (OS). Diskutabilní je otázka konsolidační radioterapie v případech iničiální velké nádorové masy (bulky disease – nodální masa > 10 cm v průměru nebo velká mediastinální masa). K detekci reziduální aktivity nemoci po chemoterapii pomáhá vyšetření PET. V této skupině přežívá po 5 letech 70 – 90 %

**Tabulka 6. Prognostické skóre pro nemocné s relabujícími Hodgkinovým lymfomem (upraveno podle /8/).**

Faktory		OS po 4 letech
Trvání první remise	• časný relaps	47 %
	• pozdní relaps	73 %
Klinické stadium v době relapsu	• III – IV	46 %
	• I – II	77 %
Hladina hemoglobinu v době relapsu	• < 105 g/l u žen a < 120 g/l u mužů	40 %
	• ≥ 105 g/l u žen a ≥ 120 g/l u mužů	72 %

*Vysvětlivky: OS – celkové přežití.*

nemocných, ale 10 – 40 % z nich relabuje. Z těchto nemocných se může ještě 10 – 50 % vyléčit.

Obecně není v první linii léčby HL vysokodávková chemoterapie s podporou autologních hemopoetických kmenových buněk (HD-TH + ASCT) přínosem. Protože se celková dávka používané HD-TH rovná přibližně 2 – 3 cyklům konvenční chemoterapie, není mezi nimi podstatný rozdíl v účinných dávkách (4, 5, 9). Jako konsolidační léčba v první kompletní remisi (KR) může být zvažována u vysoce rizikových nemocných (např. KS IV, bulky disease).

#### Terapie relabujících a primárně progredujících HL

Většina nemocných s HL (> 95 %) dosáhne po standardní léčbě KR onemocnění. Podle efektu terapie a trvání KR můžeme pacienty s nepříznivým vývojem onemocnění rozdělit do tří skupin:

1. primárně progredující HL
2. časný relaps a
3. pozdní relaps.

Prognózu nemocných s relabujícími HL lze odhadnout na základě prognostického skóre (tabulka 6). Přežívání nemocných se skóre 0 je po 4 letech 83 %, u nemocných se skóre 3 jen 27 % (8). Trvání první remise onemocnění je významným predikčním faktorem pro odhad odpovědi nemocného na léčbu druhé linie.

Pozdní relaps (cca 15 % všech případů) nastává po více jak 12 měsících trvání KR lymfomu. U nemocných, kteří byli léčeni radioterapií pro lokalizované onemocnění, je indikována chemoterapie. Radioterapii je možné použít na léčbu lokalizovaného relapsu choroby v původně neozářených oblastech. Relabující nemocní, kteří byli iniciálně léčeni chemoterapií, mají obecně horší prognózu. Mohou však dosáhnout druhé KR dokonce i původní kombinací léků. Následná konsolidace HD-TH + ASCT je diskutabilní („nadlčení“ částí nemocných s nízkým rizikem).

Časný relaps HL (cca 15 % všech případů) se objevuje v období 3 – 12 měsíců po dosažení KR. Druhou remisi onemocnění lze navodit záchrannou léčbou (např. kombinace ICE, ESAP, ASHAP, DHAP).

I když je celková odpověď na záchrannou léčbu vysoká (60 – 80 %), pouze 20 – 35 % nemocných dosáhne KR. U nemocných relabujících po prvoliniové chemoterapii je následně indikována HD-TH + ASCT. Tato léčba se uplatňuje i při dalších relapsech choroby. Jako vysokodávkový režim (kondicioning) se často používá kombinace BEAM.

Nemocní s primárně progredujícími HL (cca 10 % všech případů) buď nikdy nedosáhli KR onemocnění nebo došlo k relapsu jejich choroby do 3 měsíců po ukončení léčby. Jejich odpověď na konvenční záchrannou terapii je nízká a celkové přežití po 8 letech se pohybuje v rozmezí 0 – 8 %. Mezi negativní prognostické faktory patří věk nad 50 let, špatný celkový stav v době progresu a neschopnost dosáhnout přechodnou remisi na prvoliniovou léčbu. Bohužel dosud neexistují kritéria, podle kterých by bylo možné tyto nemocné identifikovat v době stanovení jejich diagnózy. V léčbě primárně progredujícího HL se uplatňuje HD-TH + ASCT, sekvenční HD-TH (2 cykly cytoredukční kombinace DHAP následované vysokodávkovou

kombinací s cyklofosfamidem, methotrexátem, vinkristinem a etopozidem a kondicioningem BEAM před ASCT), alotransplantace hemopoetických kmenových buněk, tzv. minitransplantace (alotransplantace po nemyeloablativním režimu), gemcitabin a experimentální léčba (3, 9).

#### Monoklonální protilátky v léčbě HL

Monoklonální protilátky (Mo-Ab), neznačené i konjugované s radionuklidy (<sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I), jsou používány v léčbě ne Hodgkinových lymfomů. Jako perspektivní cíl se pro jejich působení u C-HL jeví antigen CD30 a feritin, který patří mezi proteiny sdružené s nádorem (9). Je otázkou, do jaké míry mohou Mo-Ab cílené na ojedinelé buňky roztroušené ve velké mase zánětlivých reaktivních elementů ovlivnit regresi nádoru. Jejich kombinace s chemoterapií by mohla zlepšit dosahované výsledky.

#### MUDr. Jan Hudeček, CSc.

Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK a MFN,  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: jan.hudecek@stonline.sk

#### Literatura

1. Bräuninger A, Renné Ch, Willenbrock K, et al. Global gene expression analysis of Hodgkin/Reed-Sternberg cell lines: identification of autocrine activated receptor tyrosine kinases in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2004; 89 (suppl 9): 74–75.
2. Cavalieri E, Anselmo AP, Gianfelici V, et al. Is bone marrow trephine biopsy always mandatory in staging Hodgkin's disease? *Haematologica*, 2005; 90 (1): 134–136.
3. Diehl V. Advanced and relapsed Hodgkin's disease (HD): treatment strategies and future directions. *The Hematology Journal*, 2003; 4 (suppl 3): 222–230.
4. Diehl V. Ten years after REAL classification: Hodgkin's lymphomas in the European perspective. *Haematologica*, 2004; 89 (suppl 9): 78–79.
5. Fermé Ch. Hodgkin's lymphoma: place of radiation therapy. *The Hematology Journal*, 2003; 4 (suppl 3): 212–217.
6. Hasenclever D, Diehl VA. 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.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *The Hematology Journal*, 2000; 1: 53–66.
8. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 221–230.
9. Klimm B, Schnell R, Diehl V, et al. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2005; 90 (12): 1680–1692.
10. Küppers R. New insights into the molecular biology of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2004; 89 (suppl 9): 76–77.
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*, 1989; 7 (11): 1630–1636.
12. Stein H, Delsol G, Pileri S, et al. Hodgkin lymphoma: 237–253. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues (World Health Organization classification of tumours), IARC Press, Lyon, 2001.
13. Thomas RK, Re D, Wolf J, et al. Part I: Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *The Lancet Oncology*, 2004; 5: 11–18.
14. Zijlstra JM, Dressel AJN, Mens JW, et al. Radiation therapy in early stage Hodgkin's disease: long-term results and adverse effects. *The Hematology Journal*, 2002; 3 (4): 179–184.