

HODGKININ LYMFOOMA

Hoitosuositus 20.9.2019 -

Työryhmä: Aromaa-Häyhä Annikki, Hernberg Micaela, Jyrkiö Sirkku, Karjalainen-Lindsberg Marja-Liisa, Kuittinen Outi, Kuitunen Hanne, Leppä Sirpa, Mannisto Susanna, Marin Katja, Pasanen Annika, Pollari Marjukka, Vasala Kaija, Vornanen Martine

Tiivistelmä:

Vuosittain Suomessa todetaan 140-150 uutta Hodgkinin lymfoomaa. Hodgkinin lymfooman ennuste on hyvä. Yli 80 % kaikista potilaista paranee, nuorista yli 90 %. Hoito suunnitellaan ennusteellisten riskitekijöiden perusteella. Hoitosuunnitelma ja vasteen arviointi suositellaan käsittelemään keskitetysti keskussairaaloiden moniammatillisissa lymfoomameetingeissä.

Hodgkinin lymfooman alatyypit:

Klassisen Hodgkinin lymfooman alatyypit:

- sidekudoskyhmyinen
- sekasoluinen
- runsaslymfosyyttinen
- vähälymfosyyttinen

Ei-klassinen nodulaarinen lymfosyyttivaltainen Hodgkinin lymfooma (NLPHL):

NLPHL kattaa 5 % kaikista Hodgkinin lymfoomista. Näistä suurin osa on levinneisyydeltään STI – II, potilailla on harvoin yleisoireita. NLPHL todetaan jonkin verran useammin miehillä kuin naisilla. Levinneisyyttä arvioitaessa on huomioitava reaktiivisten imusolmukkeiden osuus. Ennuste on parempi kuin klassisessa Hodgkinin lymfoomassa. Taudinkulku on hidas, mutta se voi transformoitua diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi.

Ennustetekijät:

Paikallinen tauti (Stage I – II):

- iso mediastinumien tuumori (> 1/3 rintakehän leveydestä)
- tautia imusolmukkeen ulkopuolisessa elimessä
- ≥ 3 affisoitunutta imusolmukealuetta
- $La > 50\text{mm/t}$ (STIA, STIIA), $La > 30\text{mm/t}$ (STIB, STIIB)

Levinnyt tauti (Stage IIB – IV):

- ikä ≥ 45
- miessukupuoli
- anemia, Hb < 105g/dl
- hypoalbuminemia (alb < 40g/l)
- leukosytoosi (leuk $\geq 15 \cdot 10^9/l$)
- lymfopenia (lymf < $0.6 \cdot 10^9/l$)
- taudin levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolelle

5-v elossaolo IPS-riskitekijöiden mukaan

Pisteet	5v elossaolo
0 -1	90%
2	81%
3	75%
4	61%
≥5	56%

Diagnostiikka: Anamneesi (yleisoireet!), kokonainen imusolmuke tuorenäytteenä, kaulan ja vartalon TT ja PET-TT. Fokaalinen luusto/luuydinkertymä PET-TT:ssä riittää luuydinaffiision osoittamiseen. Jos PET-TT löydös on luuston/luuytimen osalta negatiivinen, ei luuydinbiopsiaa tarvita. Rutiiniverikokeiden lisäksi La, TVK, albumiini (riskitekijät), virustutkimukset (hepatiitit, HIV).

Levinneisyys:

Ann Arbor

Aste I Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä

Aste II Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa

Aste III Lymfooma imusolmukkeissa molemmilla puolilla palleaa

Aste IV Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa

E Yksittäinen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio

B Selittämätön lämpöily >38°C, merkittävä yöhikoilu, >10 % painonlasku 6 kk:ssa

Hoito:

Klassinen Hodgkinin lymfooma:

Paikallinen tauti (Stage I – IIA):

ST I-IIA ilman riskitekijöitä:

ABVD x 2 + 20Gy

tai harkiten ABVD x 3 ilman sädehoitoa, jos PET-TT negatiivinen (Deauville 1-2) solunsalpaajien jälkeen. Tämä sopii tapauskohtaisesti harkittavaksi etenkin, jos tauti mediastinum alueella, jolloin sädeannos sydämen ja keuhkojen alueelle muodostuisi suureksi lisäten myöhäishaittojen riskiä.

ST I-IIA, riskitekijä on:

↗ PET-TT negat: **ABVD x 2 + sädehoito ad 30Gy**

ABVD x 2 → PET-TT

↘ PET-TT posit: **eBEACOPP x 2 + sädehoito ad 30 Gy**

Varhaisen hoitovasteen arviointia toisen ABVD-syklin jälkeen suositellaan. PET2 positiivisilla (Deauville 4-5) hoidon intensifiointi eBEACOPPIin on parantanut hoitotuloksia.

Tapauskohtaisesti hoito voidaan harkita toteutettavaksi kokonaan solunsalpaajin stage IIB-IV-levinneisyyden tapaan potilailla, joilla tautia on mediastinumien alueella lisäten sädehoidon myöhäishaittojen riskiä.

Levinnyt tauti (Stage IIB – IV):

ABVD x 6 tai **eskaloitu BEACOPP x 6** harkinnan mukaan etenkin, jos $IPS \geq 3$

Ensisijaisesti suositellaan hoitoaloitusta ABVD:llä ja hoidon muokkausta vasteen mukaan PET2:n jälkeen. Hoidon intensifioinnilla ABVD:sta eBEACOPP-hoitoon PET2-positiivisilla (Deauville 4-5) on saatu hyviä tuloksia. Jos taas PET2 on negatiivinen (Deauville 1-3) kahden ABVD:n jälkeen, bleomysiinin poisjättäminen keuhkotoksisuuden vähentämiseksi ei lyhyellä seurantavälillä näytä heikentävän hoitotuloksia. eBEACOPP –hoidolla saatu on parempia hoitotuloksia, mutta hoidon toksisuus on suurempi kuin ABVD:llä.

Sädehoidon asema levinneen taudin hoidossa lääkehoidon jälkeen on tällä hetkellä epäselvä. Yleisesti ottaen PET-positiivisten jätetuumoreiden sädehoitoa suositellaan. eBEACOPP-hoidetuilla vain >2,5 cm läpimittaisten, PET-positiivisen jätetuumoreiden sädehoidosta on näyttöä. ABVD-hoidetuilla on aiemmin suositeltu täydentävää sädehoitoa ad 30-36 Gy, mikäli hoidon päättyessä todetaan yli 1,5 cm jätetuumori, mutta jos PET on negatiivinen, konsolidoiva sädehoito on monissa uusimmissa tutkimuksissa jätetty antamatta ilman kohonnuttua relapsiriskiä.

Hoitovasteen arviointi:

Koko lääkehoitajakson loppuksi hoitovaste suositellaan arvioitavaksi PET-TT:lla. Jos hoidon jälkeen todetaan PET-positiivisia, epäilyttäviä löydöksiä, suositellaan harkittavaksi muutosten biopsointia. Sädehoidon jälkeen PET-TT suositellaan tehtäväksi aikaisintaan 4-6 kuukauden kuluttua väärien positiivisten löydösten välttämiseksi.

Hodgkinin lymfooman sädehoito:

Sädehoitotekniikkana suositellaan käytettäväksi Involved site-tekniikkaa. Involved node-tekniikka vaatii optimaalisen, sädehoitoasennossa tehdyn PET-TT-tutkimuksen sekä ennen

solunsalpaajahoitoja että niiden jälkeen. Näistä konservatiivisempaa Involved site-tekniikkaa suositellaan menetelmänä, jonka avulla sädehoidon kohdealueita pyritään pienentämään ja mahdollisia haittavaikutuksia vähentämään. Mahdollisuuksien mukaan hyödynnetään hengitystahdistettua tai kuvantaohjattua tekniikkaa. Jos sädehoitoa käytetään ainoana hoitomuotona paikallisessa taudissa, suositellaan vielä käytettäväksi Involved field-tekniikkaa.

Iäkkäät ≥ 60v

Hoito kuten nuoremmilla, tai ABVD: n tilalta **AVD** tai **CHOP21** valkosolukasvutekijän kanssa

Nodulaarinen lymfosyyttivalentainen Hodgkinin lymfooma:

Paikallisessa taudissa ST IA riittää tapauskohtaisesti seuranta tai sädehoito ad 30 – 36 Gy. Levinnyt tauti ja oireiset potilaat, ST IB – IV, hoidetaan kuten klassinen Hodgkinin lymfooma, mutta hoitoon lisätään rituksimabi. Relapsiepäilyissa suositellaan biopsiaa. Uusiutuneessa taudissa oireettomia potilaita voidaan edelleen seurata. Hoitoindikaation täytyessä voidaan käyttää rituksimabia yksinään tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. PET-kuvantaminen NLPHL:ssa tuo usein diagnostisia ongelmia väärien positiivisten löydösten vuoksi, eikä sitä rutiininomaisesti suositella.

Relapsin hoito:

Nuorilla, alle 65-70v suositellaan korkea-annoshoitoa kantasolusiirron turvin, jos potilaalla ei ole vaikeita liitännäissairauksia ja suorituskyky on hyvä. Salvagehoitona DHAP, ICE, sisplatiini + gemsitabiini, MINE, BeGEV. PET-TT:n on oltava negatiivinen ennen intensiivihoidoa. Autologisen kantasolusiirron jälkeen uusiutuneessa taudissa voidaan nuorille, sytostaattihoidolle reagoivassa taudissa harkita allogeenista kantasolusiirtoa.

Kantasoluhoidon jälkeen uusiutuneen tai kahdelle hoitolinjalle refraktaarin taudin hoitoon suositellaan brentuksimabivedotiinia. Konsolidaationa annettu brentuksimabivedotiini autologisen kantasolusiirron jälkeen on tuonut PFS-hyötyä, mutta ei elinaikahyötyä. Sitä suositellaan harkittavaksi korkean uusiutumisen riskin (≥ 2 tekijää seuraavista: varhainen (<12kk) relapsi primäärihoidon jälkeen tai primaaristi refraktaari tauti; PR- tai SD-vaste salvagehoidolle; ekstranodaalinen tai B-oireinen relapsi; ≥ 2 salvagehoitolinjaa käytetty) potilaille tai potilaille, joiden jatkohoitovaihtoehdot intensiivihoidon jälkeen (allogeeninen kantasolusiirto) ovat rajalliset. PD-1 vasta-aineita suositellaan käytettäväksi brentuksimabivedotiini- tai solunsalpaajahoidon jälkeen hoitoresistentin Hodgkinin lymfooman hoidossa käyttöindikaatioiden mukaisesti.

Muutama erityisasia:

Neutropeeniset infektiot ovat harvinaisia nuorilla aikuisilla ABVD-hoidon yhteydessä, joten neutropenia ei ole este toteuttaa hoitoa. Jos syvää neutropeniaa pelätään, valkosolujen kasvutekijäksi valitaan yleensä lyhytvaikutteinen filgrastiimi. Valkosolukasvutekijän epäillään lisäävän bleomysiinin keuhkohaittoja. Suora tutkimusnäyttö kuitenkin puuttuu.

Seuranta:

Nuorilla, joilla kuratiivinen hoito on vielä mahdollinen, tiheämpi seuranta ad 2 v. (esim. 6kk, 1v, 1v 6kk, 2v, 3v, 4v, 5v). Suurin osa uusiutumisista jää kiinni oireiden perusteella. Rutiininomaisissa seurantakuvauksissa voidaan löytää vain pieni osa taudin uusiutumista.

Huomioitava pitkäaikaissivuvaikutukset: sekundaarisyövät (rintasyöpä, keuhkasyöpä, melanooma, pehmytkudossarkoomat), sydäntoksisuus (sepelvaltimotauti, läppäviat, kardiitti, kardiomyopatia), hypotyreoosi, keuhkotoksisuus (bleomysiini/valkosolukasvutekijä), fertiiliteetin häiriöt. Jos sädehoito on kohdistunut rintojen alueelle, suositellaan rintasyöpäseulontaa (mammografia ja rintojen uä/MRI) aloitettavaksi 8 vuotta sädehoidon päättymisestä (tai viimeistään 40-vuotiaana) vuosittain 50-vuotiaaksi.

Kirjallisuus:

- Andre M, Girinsky T, Federico M, ym. 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: 1786-94.
- Armand P, Shipp M, ym. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016; 34:3733-39.
- Castellino S, Geiger A, Mertens A, ym. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from childhood cancer survivor study. *Blood* 2011;117:1806-16.
- Chen R, Gopal A, Smith S, ym. Five year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128:1562-66.
- Chen R, Zinzani P, Fanale M, ym. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125-32.
- Colette Z, El-Galahy T, ym. Prognostic Value of Bone Marrow Tracer Uptake Pattern in Baseline PET Scans in Hodgkin Lymphoma: Results from an International Collaborative Study. *J NuclMed* 2017; 58:1249-54.
- Elkin E, Klen M, Gonzales A, ym. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2466-73.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, ym. 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;27:4548-54.
- Engert A, Plütschow A, Eich H, ym. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, ym. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791-99.
- Gonzalez V. Role of Radiation Therapy in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malign Rep* 2017; 12: 244-250.
- Johnson P, Sydes M, Hancock B, ym. Consolidation Radiotherapy in Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Survival Data From the UKLG LY09 Randomized Controlled Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3353-59.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, ym. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419-29.
- Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, ym. 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; 385:1853-62.
- Ng A. Current Survivorship Recommendations for Patients with Hodgkin Lymphoma: Focus on Late Effects. *Blood* 2014; 124: 3373-79.
- Ng A, Garber J, Diller L, ym. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282-88.
- Press O, Li H, Schöder H, ym. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020-27.
- Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, ym. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed

or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3293-97

Sasse S, Bröckelmann P, Goergen H, ym. Long-term Follow-up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1999-2007.

Specht L, Yahalom J, Illidge T, ym. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *IJROBP* 2014;89:854-62.

Radford J, Illidge T, Counsell N, ym. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for 10/8/19 Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598-607.

Younes A, Santoro A, ym. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicenter, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283-94.