

# Generační změna terapie klasického Hodgkinova lymfomu

## Generational shift of the treatment of classical Hodgkin lymphoma

Sýkorová A.<sup>1</sup>, Móciková H.<sup>2</sup>, Procházka V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

**SOUHRN:** Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) je v moderní hematoonkologii často vnímán jako příběh úspěchu, a to zejména u pacientů mladších 60 let, kde současné léčebné postupy umožňují vyléčení u přibližně 80–90 % nemocných v závislosti na klinickém stádiu. Tento pokrok je výsledkem dlouhodobého výzkumu a zavedení účinných kombinací chemoterapie a radioterapie. Za touto statistikou se však skrývají významné výzvy: akutní i pozdní toxicita standardní léčby a omezené možnosti efektivní terapie pro starší pacienty či nemocné s relabujícím/refrakterním (R/R) průběhem. Klasický HL tak zůstává dynamickým polem vývoje, kde hledání rovnováhy mezi účinností a tolerancí léčby pokračuje. V posledních letech jsme svědky zásadní generační změny v terapeutickém přístupu k léčbě tohoto typu lymfomu, která je poháněna rozvojem cílené léčby a imunoterapie. Nové léky, jako jsou imunokonjugát (brentuximab vedotin) a inhibitory kontrolních bodů imunity (tzv. *immune checkpoint inhibitors* – nivolumab, pembrolizumab), změnily léčebné paradigma zejména ve 3. a vyšší linii léčby a postupně v současné době nově nacházejí své místo i v 1. a 2. linii. Tento posun přináší nejen nové možnosti pro zvýšení účinnosti terapie především u starších nemocných a u R/R formy nemoci, ale také potenciál pro snížení toxicity a zlepšení kvality života mladších pacientů. Cílem tohoto sdělení je shrnout současné poznatky o implementaci inovativních přístupů do 1. a 2. linie léčby cHL a diskutovat jejich dopad na klinickou praxi v kontextu měnícího se terapeutického paradigmatu v rámci moderní personalizované medicíny v českých podmínkách.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** klasický Hodgkinův lymfom – léčba – prognóza – nové léky

**SUMMARY:** Classical Hodgkin lymphoma (cHL) has long been regarded as a model of success in modern haemato-oncology, particularly among patients younger than 60 years, where contemporary treatment strategies achieve cure rates of approximately 80–90%, depending on clinical stage. These excellent outcomes are the result of decades of clinical research and the development of highly effective chemo-radiotherapy treatments. However, significant challenges remain, including acute and late treatment-related toxicities, as well as the limited therapeutic options for older patients and those with relapsed or refractory (R/R) disease. Consequently, cHL continues to represent an evolving therapeutic landscape, with ongoing efforts focused on optimizing the balance between efficacy and long-term tolerability. In recent years, the field has undergone a paradigm shift with the advent of targeted agents and immunotherapy. Notably, the introduction of the antibody–drug conjugate brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab) have reshaped treatment algorithms. Initially reserved for use in later lines of therapy, these agents are now being incorporated increasingly into first- and second-line of treatment. This evolution offers not only the perspective of improved efficacy in older patients and those with R/R disease, but also the potential to mitigate toxicity and enhance quality of life in younger patients. This review provides an overview of the latest evidence on integrating these novel approaches into frontline and second-line treatment of cHL. It also highlights their implications for clinical practice, with particular attention to the evolving therapeutic paradigm and the growing role of personalized medicine within the Czech healthcare context.

**KEY WORDS:** classical Hodgkin lymphoma – treatment – prognosis – novel agents

### ÚVOD

Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) je maligní B – buněčné lymfoproliferativní onemocnění. Charakteristickým histopatologickým rysem je přítomnost tzv. Reedové-Sternbergových buněk, které představují transformované B-buňky,

které prošly germinálním centrem, ale mají porušenou expresi typických B-buněčných markerů (CD20). Klonální buněčná populace tvoří pouze malou část nádorové masy – většinu infiltrace představují reaktivní buňky mikroprostředí, což odráží charakteristickou interakci

mezi nádorovými buňkami a imunitním systémem, která je klíčová pro biologii a léčbu cHL [1]. Mezi faktory, které jsou s tímto typem lymfomu prokazatelně spojeny, patří genetická zátěž, expozice virům s abnormální imunitní odpovědí (virus Epstein-Barrové – EBV)

**Tab. 1. Určení klinického stadia podle rizikových faktorů dle německé skupiny GHSG.**

Rizikové faktory (GHSG)	Stádium (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
žádný	počáteční stadia		pokročilá stadia	
≥ 3 oblasti uzlin	intermediární stadia			
vysoká FW				
MMT				
E-postižení				

a imunosuprese [2–4]. Infekce EBV je detekována u přibližně 30–50 % případů a je spojena s horší prognózou zejména u starších pacientů [4]. Výskyt HL převažuje u mužů (1,3 : 1). Prevalence HL setrvale narůstá, počet žijících osob vzrostl v roce 2021 o 2,2 %. Věkové složení pacientů je charakteristické dvěma vrcholy výskytu (25–44 a 60–69 let). V období 2017–2021 byl v ČR střední věk nově diagnostikovaných nemocných 44 let, 50 % pacientů bylo ve věku 30–64 let. V posledních letech se léčba tohoto typu lymfomu výrazně mění [5]. Tradiční chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT), které dříve zajišťovaly vysokou míru vyléčení, jsou stále častěji kombinovány s moderními cílenými přístupy a imunoterapií. Tyto změny vycházejí z lepšího porozumění biologie onemocnění a snahy o omezení akutní i pozdní toxicity, zároveň usilují o vyšší účinnost a lepší snášenlivost u relaps/refrakterní (R/R) formy lymfomu a u starších pacientů.

### VSTUPNÍ VYŠETŘENÍ A RIZIKOVÉ FAKTORY

Správné vstupní vyšetření a přesné určení klinického stadia (KS) představují klíčový krok pro volbu adekvátní léčby, nicméně v současné době při stanovení diagnózy dosud nedokážeme spolehlivě určit, kteří pacienti na léčbu budou odpovídat a u kterých dojde k jejímu selhání. Základním vyšetřením pro určení KS je PET/CT, které přesně určí rozsah lymfomu i případné postižení kostní dřeně (KD) a tím nahrazuje nutnost její biopsie [6,7]. Standardní vstupní vyšetření dále zahrnuje vyšetření krve –

krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, sedimentaci erytrocytů (FW), vyšetření renálních a jaterních funkcí, CRP, testování na HIV a hepatitidy B/C a event. vyšetření PCR EBV z krve. Před zahájením terapie se posuzují kardiální a plicní funkce vzhledem k možné toxicitě CHT. U mladších pacientů je vhodné zvážit kryokonzervaci spermatu u mužů a farmakologickou ochranu gonád u žen s cílem minimalizovat ztrátu plodnosti v důsledku léčby.

V ČR se určuje KS a rizikové faktory (RF) dle Německé studijní skupiny pro HL (German Hodgkin Study Group – GHSG). K RF patří masivní mediastinální tumor (MMT) nebo *bulk* ≥ 10 cm, extranodální postižení (EN), vysoká sedimentace (FW; u B symptomů > 30/h, bez B symptomů > 50/h) a postižení ≥ 3 oblastí lymfatických uzlin. GHSG definuje 3 terapeutické skupiny: časné (časné příznivé), intermediární (časné nepříznivé) a pokročilé stádium (tab. 1) [8].

Mezinárodní prognostický index IPS (*International Prognostic Score*) je nástrojem pro stratifikaci rizika pacientů s pokročilým cHL [9]. Na základě 7 faktorů (věk, pohlaví, klinické stádium, hodnota hemoglobinu, počet lymfocytů a leukocytů, hodnota albuminu) umožňuje predikci přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS). Vyšetření biomarkerů (*thymus and activation-regulated chemokine* – TARC, volná cirkulující DNA) a role měření celkového objemu nádorové tkáně s metabolickou aktivitou (*total metabolic tumor volume* – TMTV) pomocí PET/CT jsou důležitým tématem v oblasti vývoje personalizované terapie

a jejich význam se vyhodnocuje v rámci prospektivních studií, ale standardně se v praxi zatím nevyužívají [10–19].

V budoucnu by měly pomáhat lépe stratifikovat pacienty do rizikových skupin. V současné době se v ČR vyhodnocuje grantový projekt zaměřený na význam cirkulující nádorové DNA pro biologii cHL při diagnóze, v průběhu / na konci léčby a v době relapsu/progrese.

### SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ

V ČR se léčba většinou řídí doporučeními GHSG, která na základě rozsáhlých klinických studií a dlouholetých zkušeností stanovuje moderní léčebné postupy. Hlavním cílem GHSG je maximalizovat léčebný efekt a zároveň minimalizovat pozdní nežádoucí účinky terapie. Ve studiích HD9 a HD12 byl u pacientů s pokročilým stádiem zaveden intenzivnější režim eskalovaný (e) BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), který oproti režimu ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) přinesl lepší kontrolu onemocnění, ale byl spojen s vyšší toxicitou [20,21]. Následné studie HD15 a HD18 pak využily průběžná PET/CT vyšetření (tzv. interim PET/CT, iPET) k individualizaci léčby, což umožnilo snížit toxicitu léčby bez ztráty její účinnosti [22,23]. U pacientů s časným stádiem a příznivým rizikem je standardním režimem nadále ABVD [24].

U mladých pacientů je léčba obecně dobře tolerována, nicméně právě po intenzivních režimech typu eBEACOPP se může objevit nezanedbatelná akutní toxicita [25,26]. Vzhledem k dlouhodo-

bému přežití u mladých nemocných představuje hlavní problém zejména pozdní toxicita – sekundární malignity, kardiovaskulární komplikace, plicní postižení, neuropatie, endokrinní poruchy či infertilita [27–33]. Naproti tomu u starších nemocných dominuje akutní toxicita během léčby, která je zhoršená přítomností komorbidit a často vede k nutnosti redukce dávek či vynechání některých cytostatik, což se může projevit sníženou účinností terapie [34,35]. Pozdní následky se u této skupiny uplatňují méně výrazně vzhledem ke kratší očekávané době přežití.

Díky CHT, případně v kombinaci s RT, je dnes možné vyléčit > 90 % pacientů v časném stádiu a 85–90 % v pokročilém stádiu < 60 let [24,25,36,37]. Dle studií GHSG (HD10, HD17, HD18 studie) je 10leté PFS a OS u časných stádií ( $\leq 75$  let) 87 % a 94 %, 5leté PFS a OS u časných nepříznivých (intermediárních) stádií ( $\leq 60$  let) 95,1 %, resp. 98,6 %, a u pokročilých stádií ( $\leq 60$  let) 93 % a 98,1 % [24,25,37]. Naopak u starších pacientů (> 60 let) jsou výsledky horší, s častějšími relapsy a mortalitou kolem 35 % [38,39]. GHSG prezentovala u této skupiny nemocných 5leté OS 65 % (HR = 3,9) a podobné výsledky ukázala i česká analýza z roku 2020 (5leté PFS a OS 65,7 %, resp. 70,5 %) [40,41].

Ačkoli by se mohlo zdát, že léčba u mladších nemocných dosáhla svého vrcholu, v posledních letech prošla zásadní proměnou díky hlubšímu porozumění biologie tohoto onemocnění. Aktuální trendy se dále zaměřují na integraci cílených léčiv a imunoterapii, jako jsou brentuximab vedotin (BV; proti antigenu CD30) nebo inhibitory kontrolních bodů (nivolumab, pembrolizumab; blokáce interakce mezi receptorem PD-1 [programmed cell death protein] na T-lymfocytech a ligandem programované buněčné smrti PD-L1/PD-L2 [programmed cell death ligand] na lymfomových buňkách) s cílem dále zlepšit účinnost a snížit pozdní následky konvenční CHT a RT [42–44]. Brentuximab vedotin cíleně ničí nádorové buňky, ni-

volumab (N) a pembrolizumab obnovují imunitní odpověď. Tyto léky se osvědčily v monoterapii ve 3. a vyšší linii léčby, kde jsou současným zavedeným léčebným standardem a postupně se zavádějí v kombinaci s CHT i do časnějších linií léčby [26,43–47]. PET-adaptovaná léčba navíc umožňuje přizpůsobit intenzitu terapie podle časné odpovědi. Kombinace CHT a cílené léčby/imunoterapie v 1. i 2. linii již v současné době nahrazují některé dosavadní protokoly a začínají se testovat v 1. linii léčby i režimy bez cytostatik (tzv. *chemo-free* režimy).

## ČASNÉ STÁDIUM CHL

### Časné (časné příznivé) stádium

V tomto stádiu se nejčastěji nacházejí mladší nemocní (20–40 let). Prognóza je obecně velmi dobrá. Role RT v léčbě časného stádia je i nadále předmětem intenzivních odborných debat. Před zavedením PET vyšetření studie GHSG HD10 stanovila jako optimální léčbu 2 cykly chemoterapie ABVD následovanou RT na postižená místa (*involved field* – IFRT) v dávce 20 Gy, přičemž dosažené 10leté PFS činilo 87 % [24]. Studie GHSG HD13 ukázala, že u časných příznivých stádií nelze bezpečně redukovat počet cytostatik v režimu ABVD, protože to vedlo k horším výsledkům [48]. Použití časného PET v průběhu terapie k rozhodování o potřebě RT po CHT bylo testováno ve třech klíčových studiích: UK-NCRI RAPID, EORTC/LYSA/FIL H10 a GHSG HD16 [36,49–51]. V těchto studiích měli pacienti s iPET negativním výsledkem lepší PFS než iPET pozitivní pacienti. Ve všech třech studiích se konzistentně potvrdilo, že iPET pozitivní pacienti mají vyšší riziko relapsu než pacienti s PET negativitou. Všechny tři studie prokázaly výhodu RT ve smyslu lepšího PFS o 7–12 %, bez rozdílu v celkovém přežití [36,49–51]. Ukázalo se, že u pacientů s časným stádiem ve studii H10 vedlo vynechání RT u PET negativních nemocných ke snížení 5letého PFS z 99 % na 87,1 %. Výsledkem ve studii H10 bylo výrazně vyšší riziko relapsu u nemocných bez RT a studie mu-

sela být předčasně ukončena [50]. Cílem studie HD16 bylo ověřit, zda je možné u pacientů s negativním iPET (po 2 cyklech ABVD) vynechat následnou RT a tím snížit riziko pozdní toxicity. U pacientů s iPET-negativitou byla randomizace ke sledování nebo k RT (20 Gy). Pětileté PFS bylo vyšší při zachování RT (93,4 vs. 86,1 %) a ukázalo se, že i přes negativní iPET2 RT významně přispívá k dlouhodobé kontrole onemocnění a její vynechání je spojeno s vyšším rizikem relapsu [49].

Přes jasnou superioritu kombinované modality (CHT a RT) z hlediska rizika relapsu může vynechání RT přinést některým pacientům dlouhodobé výhody, které se liší dle věku, pohlaví a lokalizace onemocnění. Jakékoli rozhodnutí o vynechání RT by tak mělo být včas konzultováno s radiačním onkologem, aby bylo možné zvážit rizika vs. přínosy. Pokud je RT vynechána u iPET negativních pacientů, je vhodné podat celkem 3–4 cykly režimu ABVD. Ve studii H10 byla u pacientů s časným a intermediárním stádiem s pozitivitou iPET vyšetření léčba intenzifikována na eBEACOPP s následnou RT. Výsledky ukázaly signifikantní zvýšení 5letého PFS z 77,4 % na 90,6 % a OS z 89,3 % na 96 % v ramenu s eskalací (OS  $p = 0,062$ ), přestože se objevilo více časně toxicity. Studie H10 tedy poskytla důkaz, že u pacientů s časným stádiem, kteří nedosáhnou negativního iPET po ABVD, je intenzifikace CHT přínosná [50]. Studie pro časně stádium a studie zkoumající možnost deeskalace léčby s cílem omezit RT integrací nových léčiv jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě jsou shrnuty v tab. 3.

### Časné nepříznivé (intermediární) stádium (< 60 let)

Intermediární stádium HL, označované i jako časně nepříznivé stádium, představuje skupinu pacientů s lokalizovaným onemocněním (stádia I–II), kteří ale mají RF, jež zvyšují pravděpodobnost relapsu. Mezi tyto faktory patří MMT, zvýšená sedimentace, postižení  $\geq 3$  lymfatických oblastí a EN postižení. Výjimku tvoří pa-

**Tab. 2. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.**

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
<b>Časné a intermediární stadium</b>		
<b>HD10<sup>24</sup></b> A: 2× ABVD + IFRT 20 Gy B: 2× ABVD + IFRT 30 Gy C: 4× ABVD + IFRT 20 Gy D: 4× ABVD + IFRT 30 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	10letý PFS ve všech ramenech 87 %
<b>HD13<sup>48</sup></b> A: 2× ABVD + IFRF 30 Gy B: 2× ABV + IFRT 30 Gy C: 2× AVD + IFRT 30 Gy D: 2× AV + IFRT 30 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	5letý PFS 93,5 %; 82,1 % 89,6 %; 98,1 %
<b>HD16<sup>49</sup></b> 2× ABVD, PET2: standard: + IFRT 20 Gy bez ohledu na iPET2 PET2-: sledování PET2+: IFRT 20 Gy	≥ 18 let KS I-II bez RF (časné)	5letý PFS: lepší PFS při zachování RT (s RT 93,4 vs. 86,1 % bez RT)
<b>HD19 6× pembrolizumab + ISRT 20 Gy</b>	18–75 let KS I-II bez RF (časné)	výsledky nejsou k dispozici
<b>RAPID<sup>51</sup></b> 3× ABVD, PET2: PET2-: IFRT 30 Gy vs. bez IFRT PET2+: 4. cyklus ABVD + IFRT 30 Gy	16–75 let KS IA/IIA bez „bulky“	3leté PFS  PET2-: 94,6 % (RT) vs. 90,8 % (bez RT), PET2+: 87,6 %
<b>EORTC/LYSA/FIL H 10<sup>50</sup></b> <b>2× ABVD, PET2:</b> kontrola: 1× ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) PET2-: 2× ABVD bez RT PET2+: 2× eBEACOPP + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) (intenzifikace)	15–70 let KS I a II bez RF dle EORTC (časné)	5leté PFS PET2-: 99 %, PET2+: 77,4 % 87,10% 90,60%  (PET2+ pacienti byli hodnoceni společně: časné + intermediární)
<b>SGN35-027 (PART C)<sup>55</sup></b> 4× BV-nivolumab-doxorubicin-dakarbazin (bez RT)	18–77 let KS I a II bez bulky	1letý PFS 100 % výsledky zatím nejsou k dispozici
<b>AHOD 2131<sup>57</sup></b> <b>2× ABVD, PET2:</b> PET2-: 2× ABVD vs. 4× BV-nivolumab (bez RT) PET2+: 2× eBEACOPP + ISRT vs. 4× BV-nivolumab + ISRT	5–60 let KS I a II bez RF (časné)	
<b>RADAR<sup>56</sup></b> <b>2× ABVD, PET2:</b> PET2-: 1× ABVD bez RT PET2+: 2× ABVD + ISRT vs. <b>2× brentuximab vedotin-AVD, PET2:</b> PET2-: 1× BV-AVD bez RT PET2+: 2× BV-AVD + ISRT	16–69 let KS IA/IIA bez bulky	výsledky zatím nejsou k dispozici
<b>2× BV-AVD, PET2:<sup>58</sup></b> PET2-: 2× BV-AVD PET2+: 4× BV-AVD	≥ 18 let I a II, „non bulky“ (časné a intermediární)	3letý PFS: 94 %
<b>2× BV-AD, PET2:<sup>59</sup></b> PET2-: 2× BV-AD PET2+: 4× BV-AD	≥ 18 let KS I a II, „non bulky“ (časné a inter- mediární)	5letý PFS: 91 %
<b>HD11<sup>24</sup></b> A: 4× ABVD + IFRT 30 Gy B: 4× ABVD + IFRT 20 Gy C: 4× bBEACOPP + IFRT 30 Gy D: 4× bBEACOPP + IFRT 20 Gy	16–75 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	10letý PFS 83,3 %, 74,6 %, 82,9 %, 81,9 %
<b>HD14<sup>54</sup></b> 4× ABVD + IFRT 30 Gy 2× eBEACOPP + 2× ABVD + IFRT 30 Gy	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	5leté PFS 89,10% 95,40%

Tab. 2 – pokračování. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
<b>HD17<sup>37</sup></b> 2× eBEACOPP + 2× ABVD, PET4; PET2+: IFR 30 Gy nebo INRT 30 Gy PET2-: IFRT 30 Gy nebo bez RT	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	5leté PFS u PET2-: 95,1 % (bez RT) vs. 97,3 % (s RT)
<b>NIVAHL<sup>45</sup></b> 4× N-AVD + ISRT 30 Gy 4× N + 2× N-AVD + 2× AVD + ISRT 30 Gy	18–60 let (intermediární)	3leté PFS 98% 100%
<b>EORTC/LYSA/FIL H10<sup>50</sup></b> 2× ABVD, PET2: kontrola: 2× ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) PET2-: 4× ABVD bez RT PET2+: 2× eBEACOPP + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) (intenzifikace)	15–70 let KS I a II s RF dle EORTC kritérií (intermediární)	5leté PFS  92,10% 89,60% PET2 + pacienti byli hodnoceni společně (časné + intermediární)
<b>4× BV+AVD, PET4: ± RT<sup>60</sup></b> PET4-: 4 kohorty – 1.–3. kohorta s různou intenzitou RT 20–30 Gy, 4. kohorta bez RT	KS I a II s RF vč. bulky (intermediární)	2leté PFS 93,1 %, 96,6 %, 89,7 %, 96,6 % pro kohorty 1–4
<b>HD20 (INDIE)<sup>63</sup></b> 2× tislelizumab, PET2: PET2-: 4× tislelizumab ± ISRT 30 Gy PET2+: 4× tislelizumab-AVD ± ISRT 30 Gy	18–60 let KS I a II s RF (bez MMT a EN) (intermediární)	výsledky zatím nejsou k dispozici
<b>AHOD 2131<sup>57</sup></b> 2× ABVD, PET2: PET2-: 4× AVD vs. 4× BV-nivolumab (bez RT) PET2+: 2× eBEACOPP + ISRT vs. 4× BV-nivolumab + ISRT	5–60 let KS I a II s RF (intermediární)	výsledky zatím nejsou k dispozici
<b>Pokročilé stadium</b>		
<b>HD9<sup>20</sup></b> 4× COPP/4× ABVD ± RT 8× bazální BEACOPP ± RT 8× eBEACOPP ± RT	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	10leté FFTF: 64 % 70 % 82 %
<b>HD12<sup>21</sup></b> A: 8× eBEACOPP + RT 30 Gy B: 8× eBEACOPP, dále bez RT C: 4× eBEACOPP + 4× bazální BEACOPP + RT 30 Gy D: 4× eBEACOPP + 4× bazální BEACOPP, dále bez RT	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	5leté PFS 88,50% 86,50% 86,60% 83,50%
<b>HD15<sup>22</sup></b> 8× eBEACOPP + IFRT 30 Gy u PET+ 6× eBEACOPP + IFRT 30 Gy u PET+ 8× bazální BEACOPP14 + IFRT 30 Gy u PET+	18–60 let KS IIB (EN, MMT), III a IV	5leté FFTF 84,40% 89,30% 85,40%
<b>HD18<sup>23,25</sup></b> 2× eBEACOPP, PET2: PET2-: 6× eBEACOPP, B: PET2-: 2× eBEACOPP PET2+: 6× eBEACOPP, PET2+: 6× eBEACOPP + rituximab	18–60 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV	5leté PFS PET2-: 4 vs. 6 cyklů 92,2 % vs. 95,4 % PET2+: 89,7 % bez rituximabu vs. 88,1 % s rituximabem
<b>HD21<sup>26</sup></b> A: 2× eBEACOPP, PET2: PET2-: 2× eBEACOPP ± ISRT 30 Gy, PET2+: 4× eBEACOPP B: 2× BrECADD, PET2: PET2-: 2× BrECADD ± ISRT 30 Gy PET2+: 4× BrECADD ± ISRT 30 Gy		4leté PFS  A: 90,9 vs. B: 94,3 %
<b>RATHL<sup>113</sup></b> 2× ABVD, PET2: PET2-: 4× ABVD vs. 4× AVD PET2+: 4× eBEACOPP nebo 6× bBEACOPP14	18–79 let KS II–IV (pokročilé)	7leté PFS: 85,7 % ABVD vs. 84,4 % AVD 67,50 %

**Tab. 2 – pokračování. Přehled studií dle rozsahu lymfomu.**

Název studie a léčebný režim	Indikace	PFS
<b>SWOG1826<sup>46</sup></b> 6× N-AVD vs. 6× BV-AVD ± IFRT 30 Gy	≥ 12 let (12–83 let) KS III, IV (pokročilé)	2leté PFS 92 % vs. 83 %
<b>ECHELON-1<sup>66,67</sup></b> 6× ABVD vs. 6× BV-AVD	nad 18 let (18–83 let) KS III, IV (pokročilé)	7leté PFS 74,5 vs. 82,3 % (7leté OS: 88,8 vs. 93,5 %)
<b>Starší nemocní ≥ 60 let</b>		
<b>BV monoterapie<sup>78</sup></b>	≥ 60 let	2leté PFS 30 %
<b>BV-bendamustin<sup>79</sup></b> <b>BV-dakarbazin<sup>79</sup></b>	≥ 60 let ≥ 60 let	medián PFS 40,3 měsíce medián PFS 46,8 měsíců
<b>BV-AVD sekvenční podání:<sup>80</sup></b> 2× BV – 6× AVD – 4× BV	60–88 let pokročilé 82 %	2leté PFS 84 %
<b>BV-CAP (BV, CF, adriamycin, predniso/ion)<sup>82</sup></b>	60–84 let (pokročilé 94 %)	1leté PFS 74 %
<b>HD21 BrECADD<sup>76</sup></b> <b>2× BrECADD, PET2:</b> PET2–: 2× BrECADD ± IFRT 30 Gy PET2+: 4× BrECADD ± IFRT 30 Gy	61–75 let KS IIB /EN, MMT/, III a IV (pokročilé)	1leté a 2leté PFS 95,1 % a 91,5 %
<b>SWOG1826 – subanalýza</b> 6× N-AVD vs. 6× BV-AVD ± IFRT 30–36 Gy	60–87 let KS III a IV (pokročilé)	2leté PFS N-AVD 89 % vs. BV-AVD 64 % 2leté OS N-AVD 96 % vs. BV-AVD 85 %
<b>ECHELON-1<sup>66,67</sup></b> 6× BV-AVD vs. 6× ABVD	60–83 let KS III a IV (pokročilé)	5leté PFS BV AVD 67,1 % vs. ABVD 61,6 %
<b>RAtiFY<sup>114</sup></b> <b>3× tislelizumab (T), PET:</b> <b>PET2–:</b> časné: 2× T ± RT, udržovací terapie T na 2 roky intermediární: 2× T-AVD ± RT pokročilé: 4× T-AVD ± RT <b>PET2+:</b> časné a intermediární: 4× T-AVD ± RT pokročilé: 6× T-AVD ± RT	> 60 let (všechna stadia)	výsledky zatím nejsou k dispozici
<b>Různé stadium a věk</b>		
<b>pembrolizumab + 2–6× AVD<sup>61</sup></b>	18–69 let (všechna stadia, pokročilé 60 %)	2leté PFS 97 %
<b>pembrolizumab-AVD sekvenčně:<sup>62</sup></b> <b>3× pembrolizumab + 4–6× AVD</b>	21–77 let (intermediární a pokročilé, pokročilé 60 %)	2leté PFS 100 %

cienti s KS IIB, s MMT a/nebo EN postižením, kteří se terapeuticky řadí k pokročilým stádiím. Pacienti s intermediárním stádiem vyžadují intenzivnější terapeutický přístup ve srovnání s nemocnými s časným příznivým stádiem. Historicky byla standardem léčba kombinací 4 cyklů ABVD a IFRT 30 Gy podle studie HD 11 [24,52]. Randomizovaná studie HD14 kombinovala intenzivnější režim eBEACOPP s ABVD a RT a zlepšilo se 5leté PFS v experimentálním rameni [53]. Desetiletá data potvrzují benefit této es-

kalace CHT (10leté PFS 91,2 vs. 85,6 %; p = 0,0001) [54]. Studie GHSG HD17 byla klíčová pro změnu přístupu k léčbě intermediárního stádia, zejména pokud jde o vynechání RT u pacientů s negativním PET po 4 cyklech terapie. Výsledky ukázaly, že u pacientů s PET negativitou po 2 cyklech eBEACOPP a 2 cyklech ABVD bez RT bylo 5leté PFS srovnatelné se stejnou léčbou v kombinaci s RT. Rozdíl v OS mezi oběma skupinami byl minimální, což naznačuje, že vynechání RT nemělo negativní dopad na dlouho-

dobé přežití pacientů. Tato studie tedy prokázala, že u chemosenzitivních pacientů je možné vypustit RT bez významného snížení účinnosti léčby [37]. Dle studie EORTC/FIL/H10 lze alternativně eskalovat léčbu po režimu ABVD při iPET2 pozitivitě na eBEACOPP v kombinaci s RT [50]. Dle německé randomizované studie fáze II NIVAHL lze v 1. linii léčby použít kombinaci režimu AVD (adriamycin, vinblastin, dakarbazin) a nivolumabu v konkomitantním nebo sekvenčním podání s následnou RT s do-

Tab. 3. Souhrn doporučení léčby u nemocných s cHL ≤ 60 let a &gt; 60 let [69].

Klinické stadium – časné	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I–II A/B bez RF	2× ABVD + 20 Gy ISRT	2× ABVD + ISRT 20 Gy při plicním postižení: 2× AVD + ISRT 20 Gy
<b>Klinické stadium + RF – intermediární</b>	<b>Léčba 18–59 let</b>	<b>Léčba ≥ 60 let</b>
I–II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50 (A) nad 30 (B tj. s B symptomy) d. extranodální postižení pozn.: IIB s MMT a/nebo s EN postižením léčba jako pokročilá stádia	2× BEACOPDe + 2× ABVD a další postup dle PET4: PET4 negativita: bez RT PET4 pozitivita: ISRT 30 Gy pozn.: PET2 se neprovádí! alternativa: 2× ABVD a další postup dle PET2: PET2 negativita: 2× ABVD + IS RT 30 Gy PET2 pozitivita: 2× BEACOPPe (BEACOPDe) + ISRT 30 Gy 4× nivolumab-AVD + ISRT 30 Gy	2× ABVD + 2× AVD + IS RT 30 Gy  při plicním postižení 4× AVD + ISRT 30 Gy  alternativa: 4× nivolumab-AVD + ISRT 30 Gy
<b>Klinické stadium + RF – pokročilé</b>	<b>Léčba 18–59 let</b>	<b>Léčba ≥ 60 let</b>
III–IV A/B + IIB s MMT a/nebo s EN postižením	PET2 negativita: 4× BrECADD PET2 pozitivita: 6× BrECADD  alternativní postupy: 6× nivolumab-AVD 6× BV-AVD  při nedostupnosti nivolumabu/BV: 4–6× BEACOPDe do 59 let 2× ABVD + 4× BEACOPDe do 59let  + RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS)	≤ 70(75) let fit pacienti PET2 negativita 4× BrECADD PET2 pozitivita: 6× BrECADD  > 75 let nebo ≤ 75 let komorbidní 6× nivolumab-AVD 6× BV-AVD  při nedostupnosti nivolumabu/ BV: 2× ABVD + 4× AVD – vynechání bleomyci- nu u PET2 negativity

A(B)VD – adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin; B – přítomnost B symptomu; BEACOPD – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, dakarbazin, prednison; BEACOPP – bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison; esk – eskalovaný; BrECADD – brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, adriamycin, dakarbazin, dexamethason; BV – brentuximab vedotin; protonová vs. fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity; EN – extranodální postižení; ISRT – involved site radioterapie; MMT – masivní mediastinální tumor; RF – rizikové faktory

sažením CR 83 % a 84 % a dlouhodobým 3letým PFS (pro všechny pacienty 99 %, v konkomitantní skupině 100 % a v sekvenční skupině 98 %). Tato léčba ale nemá v ČR úhradu zdravotní pojišťovny (ZP) [45,47]. Studie pro intermediární stádia a studie zkoumající možnost deeskalace léčby integrací nových léčiv jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě 1. linie jsou shrnuty v tab. 3.

### Aktuální trendy v léčbě časného a intermediárního stádia

Zahrnují přístup s úpravou léčby dle PET vyšetření, jež umožňuje modifikovat in-

tenzitu terapie na základě časné léčebné odpovědi zejména ve vztahu k indikaci RT, a také začlenění nových cílených přípravků s cílem redukovat nutnost CHT a RT.

**Studie SGN 35-027 (Part C)** zkoumá v 1. linii léčby účinnost a bezpečnost kombinace BV s nivolumabem s deeskalací CHT (pouze AD – adriamycin, dakarbazin) s cílem dosáhnout vysoké míry remise a snížení potřeby CHT a RT u nemocných s KS I a II bez MMT [55]. Výsledky této studie jsou zatím slibné, ale krátký medián sledování neumožňuje posoudit dlouhodobou účinnost

a pozdní toxicitu. Vzhledem k malé, selektované populaci mladších pacientů (n = 154) nelze tyto závěry bez dalšího ověřování zobecnit na širší populaci časných stádií HL, zejména na starší či komorbidní nemocné.

**Studie RADAR** zkoumá začlenění BV v průběhu 1. linie léčby u nemocných s KS I a IIA stádiem bez MMT a testuje režim BV-AVD s PET řízenou terapií s otázkou úpravy nebo vynechání RT u iPET negativních nemocných [56].

**AHOD 2131** je randomizovaná studie fáze III hodnotící PET řízenou léčbu u pacientů s časným příznivým a interme-

diálním stádiem, kdy po 2 cyklech ABVD u PET2 negativních nemocných je testována kombinace **BV-nivolumab** s cílem redukce RT, zatímco PET2 pozitivní nemocní přecházejí na intenzivnější režim (eBEACOPP s RT). Studie sleduje možnost snížení intenzity CHT a RT, výsledky zatím nejsou k dispozici [57].

Abramson a kol. testovali v 1. linii léčby režim **BV-AVD** s cílem vynechat RT u pacientů s „non-bulky“ časným/intermediálním stádiem. Léčba 4x BV-AVD vedla k dosažení kompletní remise (CR) v 91,2 % případů a 3leté PFS a OS byly 94 % a 97 %. Vysoká míra toxicity *grade* 3 a 4 (neutropenie 62 %, febrilní neutropenie 35 % a periferní sensorická neuropatie 24 %) však byla u této skupiny níže rizikových pacientů hodnocena jako neakceptovatelná [58]. Naopak režim BV-AD (4–6 cyklů) u následné kohorty nemocných prokázal vysokou účinnost (CR 97 %, 5leté PFS 91 %) při výrazně příznivějším bezpečnostním profilu [59]. Tento režim se jeví jako potenciálně vhodná alternativa k BV-AVD, zejména pro pacienty s intermediálním stádiem.

Kumar et al. v podobné studii hodnotili účinnost a bezpečnost kombinace **BV-AVD** u nově diagnostikovaných pacientů s časným nepříznivým (intermediálním) stádiem vč. „bulky“ postižení. Pacienti dostali 4 cykly BV-AVD a následně byla aplikace RT řízena výsledkem PET/CT po 4. cyklu. PET-negativní pacienti byli zařazeni do 4 kohort s různou intenzitou RT, vč. kohorty bez RT (kohorta 4). PET-4 negativity bylo dosaženo u 83–93 % pacientů napříč kohortami, 2leté PFS bylo 90–97 % a OS 99 %. Léčba byla dobře tolerována, nejčastější toxicitou byla periferní neuropatie (54 %) a neutropenie (44 %), většinou nízkého stupně. Ačkoli byla neutropenie častá, výskyt febrilní neutropenie byl nízký (8 %) – podle protokolu všichni pacienti povinně dostávali podporu růstovým faktorem (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF). Výsledky ukazují, že BV-AVD je účinný režim umožňující u části pacientů bezpečně snížit

nebo vynechat RT bez ztráty léčebného efektu [60].

Probíhající klinické studie testují u různého rizika HL vč. časného a intermediálního stádia kombinace **antiPD-1 terapie (nivolumab a pembrolizumab) s chemoterapií AVD** či sekvenční podání antiPD-1 terapie před AVD v kombinaci s/bez RT. Tyto režimy se jeví jako perspektivní, zejména u rizikových pacientů v intermediálním stádiu, u nichž by mohly přinést vyšší léčebnou účinnost při zachování nízké toxicity [47,61,62].

Možností vyléčení časných stádií bez CHT se zabývají 2 plánované PET řízené studie GHSG HD19 pro časné příznivé stádium a HD20 pro časné nepříznivé (intermediální) stádium (studie INDIE) [63].

## POKROČILÉ STÁDIUM (< 60 LET)

Léčba pokročilého stádia představuje dlouhodobou výzvu spočívající v nutnosti dosažení trvalé remise při současném omezení pozdní toxicity léčby. Standardem léčby u nemocných do 55–60 let byl po desetiletí režim eBEACOPP. Výhodou této intenzivní terapie je vysoká míra CR, delší PFS oproti režimu ABVD a vynikající dlouhodobé přežití, nevýhodou je ale průvodní akutní/pozdní toxicita. Německá skupina ve svých dalších studiích prokázala možnost snížení z 8 na 4 cykly u pacientů, kteří po 2 cyklech eBEACOPP dosáhli PET negativity a vynechání RT u PET negativních nemocných po skončení CHT [21–23,25]. Multicentrická randomizovaná otevřená studie fáze III-GHSG HD 21 srovnávala režim eBEACOPP s režimem BrECADD [26]. Režim **BrECADD** je modifikovaný eBEACOPP, ve kterém jsou bleomycin a vinkristin nahrazeny BV, dávky etoposidu a adriamycinu jsou upraveny, cyklofosfamid zůstává beze změn, prednison je nahrazen dexamethasonem a ke snížení gonadální toxicity je prokarbazin nahrazen dakarbazinem [26,64]. Studie HD 21 byla koncipována jako léčba upravená dle iPET po 2 cyklech: pacienti s negativním iPET (po 2 cyklech) byli léčeni men-

ším počtem cyklů (4 vs. 6). Výsledky ukázaly, že režim BrECADD prokázal lepší účinnost oproti eBEACOPP – 4leté PFS bylo 94,3 vs. 90,9 % (HR 0,66;  $p = 0,035$ ), obdobné výsledky byly zaznamenány i u podskupin bez ohledu na výsledek iPET po 2 cyklech. Čtyřleté PFS u pacientů léčených režimem BrECADD bylo 96,8 % (95 % CI 95,0–98,5) u pacientů s iPET2 negativitou a 90,3 % (95 % CI 86,6–94,3) s iPET2 pozitivitou. Režim BrECADD je podstatně lépe tolerován než eBEACOPP – o 20 % více nemocných dokončilo terapii v plných dávkách oproti pacientům léčeným eBEACOPP. Závažná nehematologická toxicita byla u obou režimů srovnatelná (BrECADD 19 % vs. eBEACOPP 17 %), u režimu BrECADD došlo ke snížení hematologické toxicity (min. 1x transfuze 52 vs. 24 %, min. 1x substituce trombocytů 34 % vs. 17 %). Nižší výskyt periferní neuropatie byl pozorován v rameni s režimem BrECADD oproti eBEACOPP (39 vs. 49 %, *grade* 2 6 vs. 14 %, *grade* 3 1 % a 2 %) [26].

U režimu BrECADD byla zaznamenána výrazně vyšší míra obnovy gonadální funkce (dle parametru folikulostimulačního hormonu) po 4 letech ve srovnání s eBEACOPP (95,3 % ve skupině BrECADD vs. 73,3 % ve skupině eBEACOPP; HR 1,69 [95% CI 1,34–2,14] u žen; 85,6 % vs. 39,7 %, HR 3,28 [2,51–4,30] u mužů). Studie tak potvrdila lepší účinnost režimu BrECADD při současném zlepšení bezpečnostního profilu, což má zásadní význam zejména pro mladší pacienty [65].

Zcela novým směrem se vydala americká randomizovaná studie fáze III S1826, která porovnávala účinnost a bezpečnost kombinace **nivolumabu** s AVD (N-AVD) oproti režimu BV v kombinaci s AVD v 1. linii u pacientů ve stádiu III/IV [46]. Režim BV-AVD byl dosud standardní léčbou v USA pro pacienty s pokročilým stádiem na základě výsledků randomizované studie fáze III ECHE-LON-1 [66]. Sedmiletá data studie ECHE-LON-1 ukázala pokračující signifikantní benefit PFS a OS pro režim BV [67].

Studie S1826 zahrnovala adolescenty, dospělé, vč. nemocných  $\geq 60$  let a pro-

kázala významně lepší 2leté PFS režimu N-AVD oproti režimu BV-AVD: 92 % (95% CI 89–94) vs. 83 % (95% CI 79–86); HR 0,45 (95% CI 0,30–0,65);  $p < 0,001$  [46]. Zajímavé je, že zlepšení bylo konzistentní napříč podskupinami, vč. pacientů se špatnou prognózou. Režim N-AVD tak zlepšuje výsledky pokročilého stádia cHL u všech pacientů bez ohledu na EBV status nebo histologický podtyp [68].

Výsledky obou studií podporují změnu paradigmatu v léčbě 1. linie cHL. Studie HD21 ukazuje na možnost deescalace CHT při zachování léčebné účinnosti a snížení toxicity léčby, studie S1826 staví do popředí imunoterapii v kombinaci s méně intenzivní CHT [26,46]. Výsledky těchto 2 studií nelze mezi sebou porovnávat z důvodu odlišných charakteristik nemocných a různé délky sledování. Do budoucna bude nutné se zaměřit na určení RF, které umožní lépe individualizovat volbu režimu podle charakteristik a prognózy konkrétního pacienta.

Pro klinickou praxi to znamená personalizovaný přístup, kdy může být terapie volena nejen podle stádia a prognostických faktorů, ale i s ohledem na věk, komorbiditu, preferenci pacienta a dostupnost moderních léků. Studie S1826 a HD21 ukazují, že režimy N-AVD či BrECADD se stávají novým standardem léčby pro pokročilá stádia a již jsou využívány v běžné praxi i v ČR. Žádný z těchto režimů zatím nemá v ČR úhradu ZP, ale 3. 6. 2025 Evropská léková komise schválila BV pro léčbu pacientů s pokročilým stádiem (IIB s RF, III a IV) v 1. linii do kombinace s chemoterapií ECADD (režim BrECADD). Vývoj léčby a přehled studií jsou uvedeny v tab. 2. Současné přístupy k léčbě 1. linie jsou shrnuty v tab. 3 [69].

## ÚSKALÍ A NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY U PACIENTŮ $\geq 60$ LET

Podíl starších nemocných s cHL  $\geq 60$  let se uvádí kolem 10–30 % [39], přičemž v ČR představuje kolem 11 % nemocných [41]. U této skupiny nemocných je celkové přežití výrazně nižší. Starší nemocní mají ve srovnání s mladšími pacienty odlišné biologické chování

tumoru, vyšší výskyt histologického subtypu se smíšenou buněčností a častější výskyt EBV pozitivitu. Onemocnění bývá diagnostikováno většinou v pokročilém stádiu. U starších komorbidních nemocných není léčba optimalizována a měla by být individualizována pro obecně špatnou toleranci CHT a RT [38,39,41]. Budoucnost léčby cHL u této skupiny nemocných směřuje k individualizovanému přístupu (dle biologického věku, komorbidit i funkčního stavu nemocného) a ke snížení toxicity. Do popředí se dostává komplexní geriatrické hodnocení, které pomáhá určit toleranci léčby a přizpůsobit intenzitu terapie individuálním potřebám pacienta [70–72]. Současné polychemoterapeutické režimy jsou nahrazovány nebo doplňovány modernějšími cílenými přístupy v kombinaci s BV a imunoterapií se snahou minimalizovat toxicitu léčby, zvýšit její účinnost a zachovat kvalitu života.

Klasické režimy pro pokročilé stádium, jako ABVD či BEACOPP, jsou u starších pacientů hůře tolerované. Limitujícím faktorem je zejména plicní toxicita spojená s bleomycinem (BLT), dále kardiotoxicita antracyklinů, výrazná myelotoxicita a vyšší riziko infekčních komplikací. Riziko BLT se navíc zvyšuje s věkem, komorbiditami a renální dysfunkcí [35,73]. Starší nemocní by neměli dostat více jak 2 cykly bleomycinu pro riziko úmrtí z důvodu plicní toxicity [35]. Je kladen důraz na použití antracyklinu, protože jeho podání významně zlepšuje prognózu nemocných [38,39,41]. Použití antracyklinu je ale problematické u pacientů s kardiální komorbiditou, a to zejména s kardiálním selháváním a u pacientů  $\geq 70$  let. V již zmíněné studii ECHOLON-1 ukázala subanalýza zaměřená na starší pacienty ve stádiu III/IV, že léčba kombinací BV-AVD je v této specifické populaci spojena s výraznou toxicitou (myelotoxicita, neurotoxicita), a proto se u starších nemocných v běžné klinické praxi zpravidla nepoužívá [66]. Nedávno publikovanou průlomovou studií pro starší pacienty v pokročilém stádiu III/IV je americká akademická

studie S1826, která v subanalýze ( $n=99$ ) ukázala, že kombinace 6 cyklů N-AVD má vyšší účinnost a je lépe tolerována než 6 cyklů BV-AVD [74,75]. V mediánu sledování 2,1 roku dosáhla skupina léčená N-AVD 2letého PFS 89 %, zatímco skupina s BV-AVD 64 % (HR 0,25, 95% CI 0,09–0,63;  $p = 0,001$ ). Prodloužení PFS se promítlo již po 2 letech do delšího OS u nemocných léčených N-AVD (96 vs. 85 %, HR 0,16, 95 % CI 0,03–0,75;  $p = 0,005$ ) [75]. Dvouleté EFS (*event free survival*) bylo 89 vs. 58 % (HR 0,18, 95 % CI 0,07–0,47,  $p < 0,001$ ) a mortalita z jiných důvodů než relaps (non-relapsová mortalita) byla pozorována v 6 vs. 16 % u nemocných léčených N-AVD, resp. BV-AVD (sepsis/infekce 2 vs. 5, jiná malignita 0 vs. 1, jiné příčiny než lymfom 1 vs. 2). Ve skupině s BV-AVD bylo zaznamenáno více infekcí, septických komplikací a periferní neuropatie. Navíc 33 % pacientů v této skupině muselo léčbu předčasně ukončit kvůli nežádoucím účinkům, zatímco ve skupině s N-AVD to bylo pouze 10 % [75]. Na základě těchto výsledků se kombinace N-AVD jeví jako nová standardní léčba pro starší pacienty s pokročilým HL bez kardiálních komorbidit, která nabízí vyšší účinnost a lepší toleranci ve srovnání s dosavadními režimy (žádá se ZP o úhradu nivolumabu do kombinace AVD).

Na ISHL/ASH 2024 byla prezentována data o použití režimu BrECADD u starších nemocných (fáze II této studie zahrnovala i starší pacienty ve věku 61–75 let,  $n = 85$ , medián věku 66,5 let, KS IV 54 %, IPS  $\geq 3$  73 %, PS ECOG  $\geq 1$  bylo u 52 % pacientů). Medián CIRS-G byl 3 (0–10), jednalo se tedy převážně o fit nemocné. Po dvou cyklech BrECADD dosáhlo CR 59 % pacientů, což zkrátilo léčbu na 4 cykly u většiny z nich. Léčbu dokončilo dle plánu 87 % pacientů (CR 82 %) [76]. 2leté PFS bylo 91,5 % (95 % CI 85–98), což je srovnatelné s výsledky u mladších pacientů, 2leté OS bylo 90,7 % (95 % CI 83–98). Léčba byla obecně dobře tolerována a nebyla zaznamenána žádná úmrtí související s terapií. Toxicita léčby *grade*  $\geq 3$  byla významná – febrilní

Tab. 4. Záchranné režimy pro 2. linii léčby před autologní transplantací.

Režim	Počet	CR (%)	PFS (%)
ICE/GVD	97	77	78 % v 5 letech
<b>BV+</b>			
bendamustin <sup>87</sup>	55	74	70 % ve 2 letech
ICE <sup>88</sup>	45	74	80 % ve 2 letech
DHAP <sup>89</sup>	55	81	74 % ve 2 letech
gemcitabin <sup>90</sup>	42	67	neuveдено
<b>BV-nivolumab<sup>91</sup></b>	91	67	77 % ve 3 letech
<b>pembrolizumab-ICE<sup>92</sup></b>	42	87	88 % ve 2 letech
<b>pembrolizumab-GVD<sup>93</sup></b>	39	95	100 % v 1 roce
<b>nivolumab-ICE (NICE)<sup>94</sup></b>		86	88 % ve 2 letech
BEGEV <sup>95</sup>	59	75 %	77 % v 5 letech
DHAP <sup>96</sup>	279	24 % (CT)	62 % ve 3 letech

BEGEV – bendamustin, gemcitabin, vinorelbin; BV – brentuximab vedotin; CR – kompletní remise; CT – CT vyšetření; DHAP – dexamethason, high dose Ara-C, cisplatina; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; ICE – ifosfamid, carboplatina, etoposid; PFS – doba do progresu

neutropenie u 55 %, infekce u 47 % a trombocytopenie u 86 % pacientů. Byla tak nutná častá redukce dávek. Režim BrECADD lze tedy bezpečně podat pouze u starších výkonnostně zdatných nemocných [76,77].

U polymorbidních a křehkých pacientů se zvažuje redukováná CHT nebo méně toxická léčba se začleněním nových léků. Monoterapie BV je spojená s nedostatečnou kontrolou nemoci [78], proto se nové léky zkoušejí kombinovat s CHT [61,62,79–83]. Studie pro starší nemocné vč. trendů se začleněním nových léků jsou shrnuty v tab. 2. Současné léčebné přístupy pro 1. linii léčby jsou uvedeny v tab. 3.

### PRIMÁRNĚ REFRAKTERNÍ A RELABUJÍCÍ CHL – SOUČASNÉ LÉČEBNÉ STRATEGIE

Přibližně 10 % pacientů s CHL neodpoví na standardní 1. linii léčby a onemocní je primárně refrakterní. Relapsy se vyskytují u dalších 10–20 % pacientů po dosažení CR [84]. Primárně refrakterní průběh je obecně spojen s horší prognózou než relabující forma, klíčovým faktorem ovlivňujícím šanci na dlouhodobé přežití je citlivost na záchrannou CHT. Zásadní roli v léčbě těchto pacientů hraje intenzifikace terapie s autologní transplantací

periferních kmenových buněk (autoSCT), která zůstává standardem u mladších fit pacientů do 60–65 let. Vede k dlouhodobému PFS přibližně u 50 % pacientů s relapsem a u 30–40 % u pacientů s primárně refrakterním lymfomem [85,86]. Dosud nebyl stanoven žádný standardní záchranný režim před autoSCT, nejčastěji se používá režim DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatina) a ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Cílem záchranné léčby je zvýšit podíl pacientů, kteří dosáhnou CR před autoSCT, což vede ke zlepšení jejich dlouhodobé prognózy. Nedávné studie hodnotily, zda přidání nových léků k záchranné CHT může zlepšit míru CR před autoSCT (tab. 4) [87–96].

Kombinace pembrolizumabu s GVD (gemcitabin, vinorelbin, liposomální doxorubicin) nebo nivolumabu s režimem ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) prokázaly ve studiích fáze II vysoký podíl dosažení CR (pembrolizumab-GVD 95 %, n = 39, N-ICE 86 %, n = 35) u pacientů ve 2. linii před autoSCT [93,94]. Vzhledem k dobrým výsledkům této studie se zkoumá možnost vynechání autoSCT u pacientů s CR po záchranné terapii v kombinaci s novými léky. Moskowitz a kol. prezentovali na ISHL/ASH 2024 výsledky studie, která hodnotila u 24 nemocných s R/R CHL efekt udržovací tera-

pie pembrolizumabem (13 cyklů) místo autoSCT u pacientů, kteří po podání 2–4 cyklů režimu pembrolizumab-GVD dosáhli CR (primárně refrakterní lymfom 45 %, KS IV v relapsu 40 %, EN postižení 45 % případů). Onemocnění ve stádiu IV při zařazení do studie bylo významně spojeno s vyšším rizikem progresu (PFS 18 vs. 69 %; p = 0,03). Devět z deseti pacientů, u nichž došlo k progresi, úspěšně podstoupilo autoSCT a zůstává v remisi s mediánem 12,7 měsíce (rozmezí: 3,8–24,4) po transplantaci [97]. Podobně záchranné režimy s BV dosahují ve 2. linii lepších výsledků než samostatná CHT a řeší se, zda by někteří nemocní profitovali opět pouze z udržovací terapie BV bez autoSCT [98]. Tento vývoj znamená zásadní změnu oproti dřívější praxi a zdůrazňuje důležitost imunomodulačních strategií v terapii relapsu. Dané přístupy mohou v budoucnu změnit terapeutický algoritmus, zejména u vybraných pacientů s nízkým rizikem a s příznivou odpovědí, a potenciálně snížit toxicitu bez kompromitace účinnosti léčby. Nezodpovězenou otázkou zůstává význam BV a antiPD-1 terapie v relapsu, pokud se tato léčiva přesunou do 1. linie léčby v kombinaci s CHT. AntiPD-1 léčba a BV v kombinaci s CHT v relapsu před autoSCT v současné době nejsou hrazeny ZP.

V současné době po provedení autoSCT zůstává standardem péče pro pacienty s vysokým rizikem relapsu lymfomu konsolidační terapie BV (16 cyklů). Randomizovaná multicentrická studie fáze 3 AETHERA prokázala, že podávání BV po autoSCT významně prodlužuje PFS oproti placebo zejména u primárně refrakterních nemocných, s časným relapsem nebo EN postižením. Aktualizovaná data ze studie AETHERA potvrzují přetrvávající přínos BV (5leté PFS 59 vs. 41 %; HR 0,521, 95% CI 0,379–0,717) s trendem zlepšení OS, i když statisticky nevýznamným [85,99].

Probíhají studie, které porovnávají udržovací terapii BV po autoSCT s novějšími imunoterapeutickými strategiemi (udržovací antiPD-1 léčba). Armand a kol. publikovali výsledky studie fáze II, která hodnotila efektivitu udržovací léčby pembrolizumabem po autoSCT (8 cyklů) u 30 nemocných (90 % klinicky s vysokým rizikem relapsu). Léčbu dokončilo 77 % nemocných. PFS a OS v 18 měsících byly 82 % a 100 % [100]. V roce 2025 byla publikována metaanalýza 358 nemocných z 5 studií (1 pilotní studie, 2 studie fáze II, 2 retrospektivní studie, která hodnotila efekt udržovací terapie nivolumabem po autoSCT s mediánem sledování 14,5 měsíce (ORR 83 %, CR 39 % a PR 41 %) [101]. Léčba byla podávána 2–72 týdnů. Celkové přežití bylo 98 %, 94 % a 94 %, PFS 76 %, 74 % a 73 % v 6, 12 a 24 měsících. K nejčastějším nežádoucím účinkům patřily únava (25 %), infuzní reakce (16 %), vyrážka (13 %) a nauzea (11 %) [101]. Z důvodu nedostatku randomizovaných studií je interpretace antiPD-1 udržovací terapie sporná a BV zatím zůstává jedinou terapií s prokázaným benefitem ve fázi III studií v této indikaci.

### **Role udržovací terapie u relabujícího/refrakterního Hodgkinova lymfomu po předchozí léčbě inovativními léčivými**

Nastává doba, kdy stále více pacientů bude předléčeno novými léky (antiPD-1 terapie /BV) z časnějších léčeb-

ných linií, což bude představovat novou klinickou situaci, která nebyla zahrnuta ve studii AETHERA. U těchto pacientů se objevují otázky týkající se:

- potřeby další udržovací terapie, pokud pacient dosáhne hluboké remise po kombinaci antiPD1 léčby s CHT;
- bezpečnosti následné udržovací terapie – podání BV nebo opětovné nasazení antiPD-1 terapie po autoSCT u pacientů může vést k vyššímu riziku komplikací (např. pneumonitidy, hepatitidy, neuropatie), a proto se udržovací terapie v současné době doporučuje individualizovat.

Účinnost BV jako udržovací terapie po jeho předchozím podání není plně definována – některé analýzy naznačují sníženou efektivitu, pokud pacienti dostali více cyklů BV již před autoSCT, i když neexistuje jednoznačný důkaz rezistence. V těchto případech může být udržovací léčba BV po autoSCT stále přínosná, zejména pokud nebyla dosažena úplná odpověď po záchranném režimu před transplantací, ale délka a dávkování by měly být individuálně upraveny. Španělská retrospektivní studie BELIEVE prokázala u pacientů s CD30+ malignitami (n = 43), že opakovaná léčba BV může být účinnou a dobře tolerovanou léčbou pro nemocné s R/R lymfomem [102]. Dobrou toleranci opakované léčby BV potvrdila i retrospektivní studie skupiny EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), kde byl BV indikován v rámci udržovací terapie po autoSCT – 53 % nemocných bylo předléčeno BV před autoSCT [103].

### **Možnosti léčby relabujícího/refrakterního Hodgkinova lymfomu po selhání autologní transplantace**

Pacienti s R/R lymfomem po autoSCT měli historicky špatnou prognózu, nicméně zavedením BV a antiPD-1 terapie se jejich prognóza zlepšuje [104]. Původní studie s BV byly prováděny v populaci pacientů po selhání autoSCT a prokázaly významnou klinickou ak-

tivitu. V klíčové studii fáze II u pacientů po selhání autoSCT byla ORR dosažena u 3/4 pacientů a 1/3 dosáhla CR [44]. Podobně antiPD-1 léčba v monoterapii vede k velmi vysokému podílu léčebných odpovědí [105,106]. Účinnost pembrolizumabu byla porovnávána v randomizované studii fáze III KEYNOTE 204 s účinností BV u R/R nemocných, kteří podstoupili alespoň 1 linii léčby s chemoterapií [107]. Pembrolizumab prokázal jasný přínos oproti BV – prodloužil medián PFS z 8,3 na 13,2 měsíce (HR = 0,65; 95% CI 0,48–0,88; p = 0,00271). Také dosáhl vyšší ORR (65,6 vs. 54,2 %) s delším trváním odpovědi (20,7 vs. 13,8 měsíce). Tento efekt se projevil napříč podskupinami, vč. pacientů s kontraindikací k autoSCT, u BV nepředléčených i primárně refrakterních nemocných [105–107]. To podporuje blokádu PD1 jako preferovanou volbu léčby pro pacienty s R/R průběhem po autoSCT nebo pro pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty k autoSCT. V ČR je aktuálně hrazena léčba nivolumabem do progresu onemocnění či do vzniku nepřijatelné toxicity u pacientů po selhání autoSCT. Pembrolizumab v monoterapii je hrazen u nemocných nevhodných k autoSCT, a to ve 3. a vyšší linii léčby, maximálně po dobu 35 cyklů.

Bude ale třeba ověřit efektivitu opakované terapie BV a antiPD-1 terapie po jejich použití v časnějších liniích. Fedorova a kol. publikovali data o opakované léčbě nivolumabem u R/R nemocných. Po ukončení terapie nivolumabem po dosažení CR dosáhl *retreatment* u 9 nemocných vysoké ORR (67 %, 6/9; 33 % CR 3/9) [108]. Ve studii KEYNOTE-087[109] u R/R HL odpovídalo při aktualizaci dat studie na opakovanou léčbu pembrolizumabem 6 z 8 nemocných (ORR 75 %, CR 50 %; 4/8).

Mezi další slibné přístupy u této skupiny pacientů patří kombinované strategie, CAR (chimérický antigenní receptor)-T buněčná terapie a léčba bispecifickými protilátkami [87,91,110,111]. Brentuximab vedotin byl kombinován se dvěma inhibitory kontrolních bodů imu-

**Tab. 5. Léčebné možnosti pro nemocné s 1. relapsem/progresí CHL [69].**

**Nemocní s 1. relapsem/progresí (≤ 65 let) – vhodní k záchranné chemoterapii a ASCT**

**Záchranná („salvage“) chemoterapie: DHAP, ICE, BV + bendamustin, BV + ICE nebo BV + nivolumab, pembrolizumab + GVD, nivolumab + ICE**

Při **dosažení CR (DS 1–3)** **BEAM/TEAM + ASCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem**

Při **nedosažení CR, tj.: PR + SD (DS 4/5), PD** **chemoterapie 2. linie** (např. 2–3× BEGEV, GVD, IGEV)  
 – při dosažení CR/PR + **BEAM/TEAM + ASCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem**  
 – při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby

**po ASCT zvážit konsolidaci BV – max. 16 cyklů dle přítomnosti RF:**

nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**  
 nejlepší odpověď PR/SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**  
 extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**

B-symptomy u relapsu před ASCT **nebo**

2 nebo více předchozích záchranných terapií

→ zvýšený klinický přínos pro pacienty s RF ≥ 2

**Nemocní s 1. relapsem/progresí (> 65 let) – nevhodní k salvage chemoterapii a ASCT**

kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení chemoterapie (BEGEV, GVD, GemOx atd.)

**nemocní s lokálním relapsem: ISRT**

**nemocní nevhodní k chemoterapii:** brentuximab vedotin podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok); nivolumab, pembrolizumab

autoSCT – autologní transplantace; ASCT – autologní transplantace; BEAM – BCNU (karmustin), etoposid, Ara-C; BEGEV – bendamustin, gemcitabin, vinorelbin; BV – brentuximab vedotin; CIHP – centrum intenzivní hematologické péče; CHT – chemoterapie; CR – kompletní remise; DHAP-dexamethason, high dose Ara-C, cisplatina; DS – Deauville score; ICE – ifosfamid, carboplatina, etoposid; GemOx – gemcitabin, oxaliplatin; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; IGEV – ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisolon; IS RT – involved site radioterapie; PD – progrese; PR – parciální remise; SD – stabilní onemocnění; TEAM – Thiotepa, etoposid, Ara-C, melphalan

**Tab. 6. Léčebné možnosti pro nemocné s 2. relapsem/progresí CHL [69].**

**Nemocní s 2. relapsem/progresí**

kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení

**Relaps/progrese po ASCT ± konsolidace BV**

**Relaps/progrese po 2 liniích CHT a nevhodnosti ASCT**

**nivolumab do progrese**

**pembrolizumab max. 35 cyklů**

relaps po nivolumabu:  
**retreatment nivolumabem**

progrese na nivolumabu či pembrolizumabu:  
**brentuximab vedotin (max. 16 cyklů)**

relaps po pembrolizumabu:  
**retreatment pembrolizumabem**

**progrese po BV a nevhodní k BV:** Alogenní SCT; RT; bendamustin, everolimus, lenalidomid, GemOx, GVD

ASCT – autologní transplantace; BV – brentuximab vedotin; CIHP – centrum intenzivní hematologické péče; CHT – chemoterapie; GemOx – gemcitabin, oxaliplatin; GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin; RT – radioterapie

nity – nivolumabem a ipilimumabem – a účinnost trojkombinace byla velmi slibná [110]. CAR-T buněčná terapie je stále ve fázi raného vývoje, ale ukázala se jako bezpečná s velmi nadějnou klinickou aktivitou [111]. AFM13 (AFM – název léčiva německé firmy Affimed, 13. molekula v pořadí) je 1. zástupce třídy bispecifických protilátek CD30/CD16A, který umožňuje selektivní likvidaci CD30+ ná-

dorových buněk prostřednictvím aktivity a zapojení alogenních NK (*natural killers*) buněk. Když byl AFM13 kombinován s předaktivovanými alogenními NK buňkami odvozenými z pupečnickové krve a podáván pacientům s CD30+ lymfomy (z toho 37 z 42 pacientů mělo CHL), ORR a CR byly 92,8 % a 66,7 %, což naznačuje, že tato terapie může být slibnou budoucí možností léčby pro R/R HL [112]. Klinické

studie a inovativní přístupy, vč. kombinované imunoterapie a vysoce cílené terapie, představují důležitou perspektivu pro pacienty, u nichž selhala standardní léčba. Současné přístupy k léčbě R/R lymfomu jsou shrnuty v tab. 5 a 6.

**ZÁVĚR**

Léčba klasického HL výrazně pokročila díky zavedení cílené terapie a imuno-

terapie, které se nově uplatňují i v časnějších liniích léčby. V časných stádiích je snaha minimalizovat dlouhodobé následky terapie. U mladších pacientů s pokročilým stádiem zůstávají vysoce účinné kurativní režimy léčebným standardem, ale stále více se upřednostňují šetrnější varianty řízené PET vyšetřením, které snižují akutní i dlouhodobou toxicitu (BrECADD). U starších pacientů s častými komorbiditami je důležitý individualizovaný přístup s geriatrickým hodnocením a úpravou intenzity léčby tak, aby byla účinná a zároveň méně toxická. Imunoterapie v kombinaci s méně intenzivní CHT ve formě režimu N-AVD představuje novou a vhodnou volbu pro nemocné bez závažných kardiálních komorbidit a zlepšuje prognózu pacientů s častou EBV pozitivitou. Prediktivní význam PET/CT v éře vyvíjející se imunoterapie není zatím definován. V budoucnu by mohla být doplněna hodnocením TMTV v kombinaci s biomarkery pro podporu individualizovaného řízení léčby, přesnějšího sledování léčebné odpovědi, včasnou detekci minimální reziduální nemoci a relapsu/progrese. Budoucnost terapie tak směřuje k personalizovaným přístupům se začleněním imunoterapeutických přístupů zohledňujících biologii nádoru, věk a celkový stav pacienta s cílem snížit toxicitu, předcházet relapsům a zlepšit prognózu starších nemocných.

## Literatura

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
- Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(3):401–416. doi:10.1016/s0950-3536(96)80018-7.
- Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer*. 1999;83(4):481–485. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19991112)83:4<481::aid-ijc8>3.0.co;2-5.
- Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):15–27. doi:10.1038/nrc2542.
- <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Zwarthoed C, El-Galaly TC, Canepari M, et al. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scans in Hodgkin lymphoma: results from an international collaborative study. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1249–1254. doi:10.2967/jnumed.116.184218.
- Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2003:225–247. doi:10.1182/asheducation-2003.1.225.
- 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(21):1506–1514. doi:10.1056/NEJM199811193392104.
- Maco M, Kupcova K, Herman V, et al. Circulating tumor DNA in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;101(11):2393–2403. doi:10.1007/s00277-022-04949-x.
- Spina V, Brusca G, Cuccaro A, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22):2413–2425. doi:10.1182/blood-2017-11-812073.
- Procházka V, Gawande RS, Cayci Z, et al. Positron emission tomography-based assessment of metabolic tumor volume predicts survival after autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(1):64–70. doi:10.1016/j.bbmt.2017.09.006.
- Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1735–1743. doi:10.1007/s00259-014-2783-x.
- Cottareau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 2018;131(13):1456–1463. doi:10.1182/blood-2017-07-795476.
- Rossi C, André M, Dupuis J, et al. High-risk stage IIB Hodgkin lymphoma treated in the H10 and AHL2011 trials: TMTV is a useful risk factor to stratify patients at baseline. *Haematologica*. 2022;107(12). doi:10.3324/haematol.2021.280004.
- Kredátusová A, Procházka V, Papajik T. Volná nádorová DNA u pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfómom. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2022;28(3):135–142. doi:10.48095/cctahd-2022prolekare.cz9.
- Procházka V, Móciková H, Sýkorová A. Predictive role of the Hodgkin lymphoma-associated cytokines: a prospective study of the Czech Hodgkin Study Group. *Hemasphere*. 2022;3(6 Suppl):21. doi:10.1097/01.HS9.0000890756.00821.02.
- Sauer M, Plütschow A, Jachimowicz RD, et al. Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2013;88(2):113–115. doi:10.1002/ajh.23361.
- Guidetti A, Mazzocchi A, Miceli R, et al. Early reduction of serum TARC levels may predict for success of ABVD as frontline treatment in patients with Hodgkin Lymphoma. *Leuk Res*. 2017;62:91–97. doi:10.1016/j.leukres.2017.09.018.
- 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(27):4548–4554. doi:10.1200/JCO.2008.19.8820.
- Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4234–4242. doi:10.1200/JCO.2010.33.9549.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9828):1791–1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017;390(10114):2790–2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. 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(18):1999–2007. doi:10.1200/JCO.2016.70.9410.
- Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e398–e409. doi:10.1016/S2352-3026(21)00101-0.
- Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341–352. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1.

27. Shbib Dabaja B, Boyce-Fappiano D, Dong W, et al. Second malignancies in patients with Hodgkin's Lymphoma: Half a century of experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;35:64–69. doi:10.1016/j.ctro.2022.04.011.
28. van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol.* 2017;35(Suppl 1):60–66. doi:10.1002/hon.2402.
29. André MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med.* 2020;9(18):6565–6575. doi:10.1002/cam4.3298.
30. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86. doi:10.3389/fphar.2017.00086.
31. Lu Z, Teng Y, Ning X, Wang H, Feng W, Ou C. Long-term risk of cardiovascular disease mortality among classic Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer.* 2022;128(18):3330–3339. doi:10.1002/cncr.34375.
32. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–239. doi:10.1200/JCO.2012.44.3721.
33. Macklin-Doherty A, Jones M, Coulson P, et al. Risk of thyroid disorders in adult and childhood Hodgkin lymphoma survivors 40 years after treatment. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(3):562–572. doi:10.1080/10428194.2021.1999445.
34. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood.* 2012;119(3):692–695. doi:10.1182/blood-2011-09-378414.
35. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood.* 2016;127(18):2189–2192. doi:10.1182/blood-2015-11-681064.
36. Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2024;38(1):160–167. doi:10.1038/s41375-023-02064-y.
37. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
38. Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Front Oncol.* 2022;12:1017787. doi:10.3389/fonc.2022.1017787.
39. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncol Williston Park N.* 2008;22(12):1369–1379.
40. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5052–5060. doi:10.1200/JCO.2005.11.080.
41. Sykorova A, Mocikova H, Lukasova M, et al. Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res.* 2020;90:106311. doi:10.1016/j.leukres.2020.106311.
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(4):311–319. doi:10.1056/NEJMoa1411087.
43. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428–1439. doi:10.1200/JCO.2017.76.0793.
44. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183–2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410.
45. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: the randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):872–880. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0750.
46. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1379–1389. doi:10.1056/NEJMoa2405888.
47. Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group phase II NIVAHL trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1193–1199. doi:10.1200/JCO.22.02355.
48. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1418–1427. doi:10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
49. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment of early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase 3 trial HD16 by the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):925–925. doi:10.1182/blood-2018-99-114519.
50. André MPE, 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(16):1786–1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394.
51. 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(17):1598–1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648.
52. Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199–4206. doi:10.1200/JCO.2010.29.8018.
53. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907–913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807.
54. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021;8(4):e278–e288. doi:10.1016/S2352-3026(21)00029-6.
55. Lee HJ, Abramson JS, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin, nivolumab, doxorubicin, and dacarbazine (AN+AD) for early stage classic Hodgkin lymphoma: interim efficacy and safety results from the single-arm phase 2 study (SGN35-027 Part C). *Blood.* 2022;140(Suppl 1):9399–9401. doi:10.1182/blood-2022-156576.
56. Radford J, Adedayo T, Ardavan A. RADAR: An international phase III, PET response-adapted, randomised trial in progress, comparing ABVD±ISRT with brentuximab vedotin+AVD±ISRT in patients with previously untreated limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2022;6(25):12–13. doi:10.1097/01.HS9.0000890668.27643.97.
57. Henderson TO, Hu B, Keller F, et al. AHOD2131: A randomized phase 3 response-adapted trial comparing standard therapy with immuno-oncology therapy for children and adults with newly diagnosed stage I and II classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):3084–3084. doi:10.1182/blood-2023-189652.
58. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS, et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134(7):606–613. doi:10.1182/blood.2019001272.
59. Abramson JS, Bengtson E, Redd R, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin and dacarbazine in nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(7):1130–1136. doi:10.1182/bloodadvances.2022008420.
60. Kumar A, Casulo C, Advani RH, et al. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early-stage, unfavorable-risk Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2257–2265. doi:10.1200/JCO.21.00108.

61. Lynch RC, Ujjani CS, Poh C, et al. Concurrent pembrolizumab with AVD for untreated classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023;141(21):2576–2586. doi:10.1182/blood.2022019254.
62. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;137(10):1318–1326. doi:10.1182/blood.2020007400.
63. Bröckelmann P, Kaul H, Fuchs M. Trial in progress: individualized immunotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma – the investigator-initiated phase II GHSG INDIE trial. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl):29.
64. Santarsieri A, Mitchell E, Pham MH, et al. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. *Lancet Oncol*. 2025;26(1):98–109. doi:10.1016/S1470-2045(24)00598-9.
65. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, et al. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(8):1081–1090. doi:10.1016/S1470-2045(25)00262-1.
66. 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(4):331–344. doi:10.1056/NEJMoa1708984.
67. Ansell SM, Straus DJ, Connors JM, et al. Seven-year overall survival analysis from ECHOLON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(16 Suppl):7053–7053.
68. Ahmad H Li, Herrera AF, Perry A. Impact of EBV status and histology on outcomes with nivolumab-AVD versus Bv-AVD in patients enrolled on SWOG S1826. *Suppl 18th Int Conf Malig Lymphoma Palazzo Dei Congr Lugano Switz 17–21 June 2025*. Vol 43;(S3). doi:https://doi.org/10.1002/hon.70093\_20.
69. Belada D, Trnéný M, a kolektiv autorů Koooperativní lymfomové skupiny. *Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XV. vydání*. Published online 2025.
70. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1824–1831. doi:10.1200/JCO.2007.10.6559.
71. Li D, Soto-Perez-de-Celis E, Hurria A. Geriatric assessment and tools for predicting treatment toxicity in older adults with cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 2017;23(4):206–210. doi:10.1097/PPO.0000000000000269.
72. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595–2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347.
73. Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):363–366. doi:10.1016/j.pupt.2005.01.007.
74. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD is better tolerated and improves progression-free survival compared to Bv-AVD in older patients (aged  $\geq 60$  years) with advanced stage Hodgkin lymphoma enrolled on SWOG S1826. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):181–181. doi:10.1182/blood-2023-180114.
75. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, et al. Nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma enrolled on S1826. *J Clin Oncol*. 2025;0(0):JCO-25-00204. doi:10.1200/JCO-25-00204.
76. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, et al. PET-guided Brecadd in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: results of the phase 2 part of the GHSG HD21 trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):568–568. doi:10.1182/blood-2024-207946.
77. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A. T076: feasibility and efficacy of PET-guided BRECADD in older patients with advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: the older cohort of the international GHSG HD21 trial. *13th Int Symp Hodgkin Lymphoma Oct 2024*. Published online October 2024. doi:https://doi.org/10.1002/hem3.70012.
78. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798–2804. doi:10.1182/blood-2015-06-644336.
79. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged  $\geq 60$  years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829–2837. doi:10.1182/blood-2017-06-787200.
80. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(30). doi:10.1200/JCO.2018.79.0139.
81. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e808–e815. doi:10.1016/S2352-3026(20)30275-1.
82. Boell B, Fosså A, Goergen H, et al. B-CAP (brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone) in older patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: results of a phase II intergroup trial by the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):926–926. doi:10.1182/blood-2018-99-119363.
83. Böll B, Plütschow A, Bürkle C, et al. Doxorubicin, vinblastine, dacarbazine and lenalidomide for older Hodgkin lymphoma patients: final results of a German Hodgkin Study Group (GHSG) phase-I trial. *Br J Haematol*. 2019;185(1):42–52. doi:10.1111/bjh.15741.
84. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1478–1488. doi:10.1002/ajh.26717.
85. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853–1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)00165-9.
86. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. Published online 2008:326–333. doi:10.1182/asheducation-2008.1.326.
87. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;189(3):e86–e90. doi:10.1111/bjh.16499.
88. Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e562–e571. doi:10.1016/S2352-3026(21)00170-8.
89. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica*. 2021;106(4):1129–1137. doi:10.3324/haematol.2019.243238.
90. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1229–1238. doi:10.1016/S1470-2045(18)30426-1.
91. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood*. 2021;138(6):427–438. doi:10.1182/blood.2020009178.
92. Bryan LJ, Casulo C, Allen PB, et al. Pembrolizumab added to ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: a multi-institutional phase 2 investigator-initiated nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):683–691. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7975.
93. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine

bine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3109–3117.

94. Mei M, Palmer J, Lee HJ, et al. Nivolumab plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide are a highly effective first salvage regimen in high-risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *HemaSphere.* 2025;9(5):e70126. doi:10.1002/hem3.70126.

95. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(1):136–140. doi:10.1182/bloodadvances.2019000984.

96. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074–5080. doi:10.1200/JCO.2010.30.5771.

97. Moskowitz A, Shah GL, Ganesan N, et al. Pembrolizumab maintenance instead of autologous hematopoietic cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma in complete response after pembrolizumab, gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):569–569. doi:10.1182/blood-2024-202537.

98. Sureda Balarí AM, Nuñez Cespedes J, Terol Castera MJ, et al. The addition of brentuximab vedotin to ESHAP significantly increases the rate of metabolic complete remissions vs chemotherapy alone in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma. Final results of a phase IIb prospective randomized clinical trial (BRESELIBET). *Blood.* 2024;144(Suppl 1):3049–3049. doi:10.1182/blood-2024-211527.

99. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018;132(25):2639–2642. doi:10.1182/blood-2018-07-861641.

100. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2019;134(1):22–29. doi:10.1182/blood.2019000215.

101. Aijaz P, Basharat A, Akram U, et al. Outcomes with nivolumab maintenance after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2025;43(16 Suppl):e19037–e19037.

102. Sureda A, García-Sanz R, Domingo-Domech E, et al. Retreatment with brentuximab ve-

dotin in patients with relapsed/refractory CD30+malignancies: a retrospective medical chart review study in Spain – the BELIEVE study. *Cancers.* 2025;17(7). doi:10.3390/cancers17071137.

103. Martinez Munoz MC, Khvedelidze I, Fekom M, et al. Outcomes of patients with Hodgkin lymphoma receiving brentuximab vedotin (BV) as maintenance therapy after ASCT according to previous exposure to BV a retrospective analysis of the EBMT Lymphoma Working Party in collaboration with Geltamo, FIL, Lysarc, and Turkish Lymphoma Group. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):1663–1663. doi:10.1182/blood-2024-205007.

104. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years. *Leukemia.* 2022;36(6):1646–1653. doi:10.1038/s41375-022-01563-8.

105. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2023;142(10):878–886. doi:10.1182/blood.2022019386.

106. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Kude G, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv.* 2023;7(20):6266–6274. doi:10.1182/bloodadvances.2023010334.

107. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512–524. doi:10.1016/S1470-2045(21)00005-X.

108. Fedorova LV, Lepik KV, Mikhailova NB, et al. Nivolumab discontinuation and retreatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2021;100(3):691–698. doi:10.1007/s00277-021-04429-8.

109. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125–2132. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316.

110. Diefenbach CS, Hong F, Ambinder RF, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e660–e670. doi:10.1016/S2352-3026(20)30221-0.

111. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and

refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3794–3804. doi:10.1200/JCO.20.01342.

112. Nieto Y, Banerjee P, Kaur I, et al. Innate cell engager (ICE<sup>+</sup>) AFM13 combined with preactivated and expanded (P+ E) cord blood (CB)-derived natural killer (NK) cells for patients with refractory CD30-positive lymphomas: final results. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):774–774.

113. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093.

114. ClinicalTrials.gov. Response adapted incorporation of tislelizumab into frontline therapy of older patients with Hodgkin lymphoma (RA-TiFY). Identifier: NCT05627115. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05627115>. Accessed 4 Aug 2025.

### Podíl autorů na přípravě rukopisu

Alice Sýkorová 60 %, Heidi Móciková 30 %, Vít Procházka 10 %. Celý rukopis napsala Alice Sýkorová, připomínkovala Heidi Móciková a Vít Procházka.

### Prohlášení o konfliktu zájmů

AS – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme

HM – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme

VP – poradenská činnost: Takeda, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme

### Poděkování

Tato práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR – grantové číslo: NU22-03-00182, za podpory programu Cooperatio – výzkumná oblast onkologie a hematologie, dále za podpory MZČR – DRO (FNOL, 00098892).

### Prohlášení o použití AI

AI byla použita k vyhledávání citací k dané problematice a překladu do anglického jazyka.

*Do redakce doručeno dne: 5. 9. 2025.*

*Přijato po recenzi dne: 15. 10. 2025.*

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.  
IV. interní hematologická klinika  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Nový Hradec Králové  
e-mail: [pozna9ar@lfhk.cuni.cz](mailto:pozna9ar@lfhk.cuni.cz)