



IV. INTERNÍ HEMATOLOGICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ



Kazuistika

Pacientka s Hodgkinovým lymfomem - praktický přístup

Pavla Štěpánková

IV. interní hematologická klinika FNHK
a LFUK, Hradec Králové

Regionální seminář Tereziánský dvůr 11.10.2023

Anamnéza



- Žena nar. 1991 (31 let)
- RA: matka + 49 letech na IM (st. p. 2x CMP)
- OA: St. p. appendektomii 2010
- TA: kouření i abusus alkoholu neguje
- FA: dlouhodobě sine
- GA: menarché v 11 letech, 2 porody
- PA: nyní MD, předtím pracovala jako prodavačka
- SA: žije se 2 dětmi na ubytovně
- EA: COVID neprodělala, očkována není

Nynější onemocnění



- 8/2022 kašel, opakovaně ATB, vylučována infekce, TBC
- Zač. 10/2022 RTG – P pneumonie, výpotek, rozšíření mediastina, zastínění v hor. plic poli vlevo
 - kašel, subfebrilie, hmotnost stabilní (174cm, 62 kg)

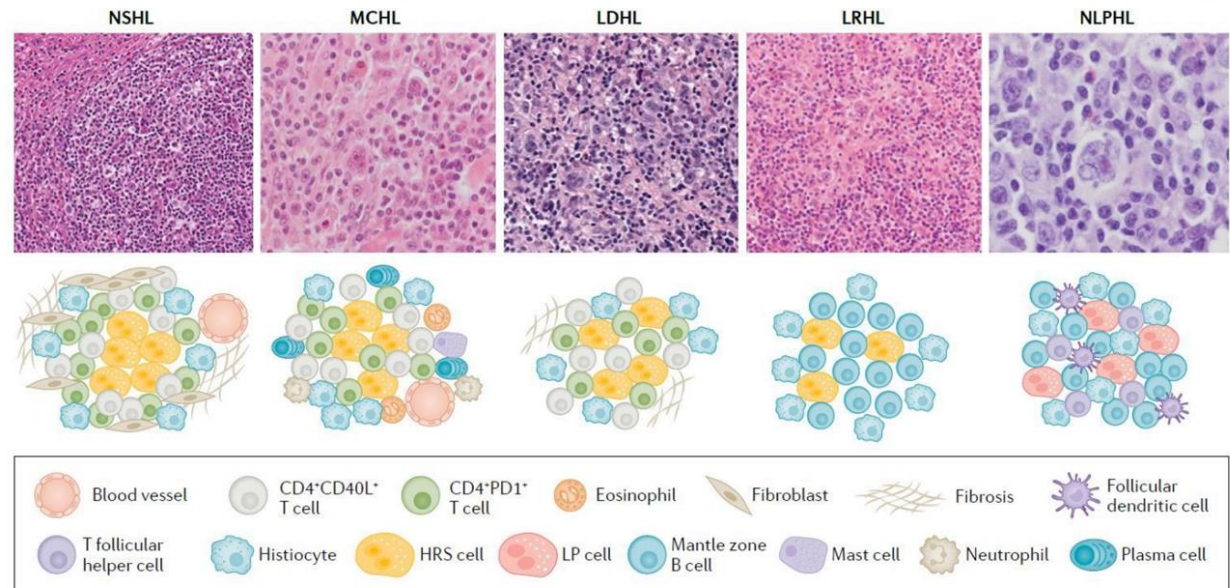
10/2022 Leu 12.4, Hb 121, Trombo 540, dif. v normě

- CRP 106, LDH 2.89, urea 1.7, krea 55, alb 38.3, FW 60/110
- Neprokázána: TBC, HIV, Hepatitida B,C, aktivní infekce CMV, EBV
- CT, exstirpace paketuující P axilární uzliny

Histologie

- 20.10. Dg, 2. čtení FNHK:
- infiltrace mízní uzliny klasickým Hodgkinovým lymfomem, subtyp nodulární skleróza, syncytiální varianta (NSCHL).
- EBER: negativní

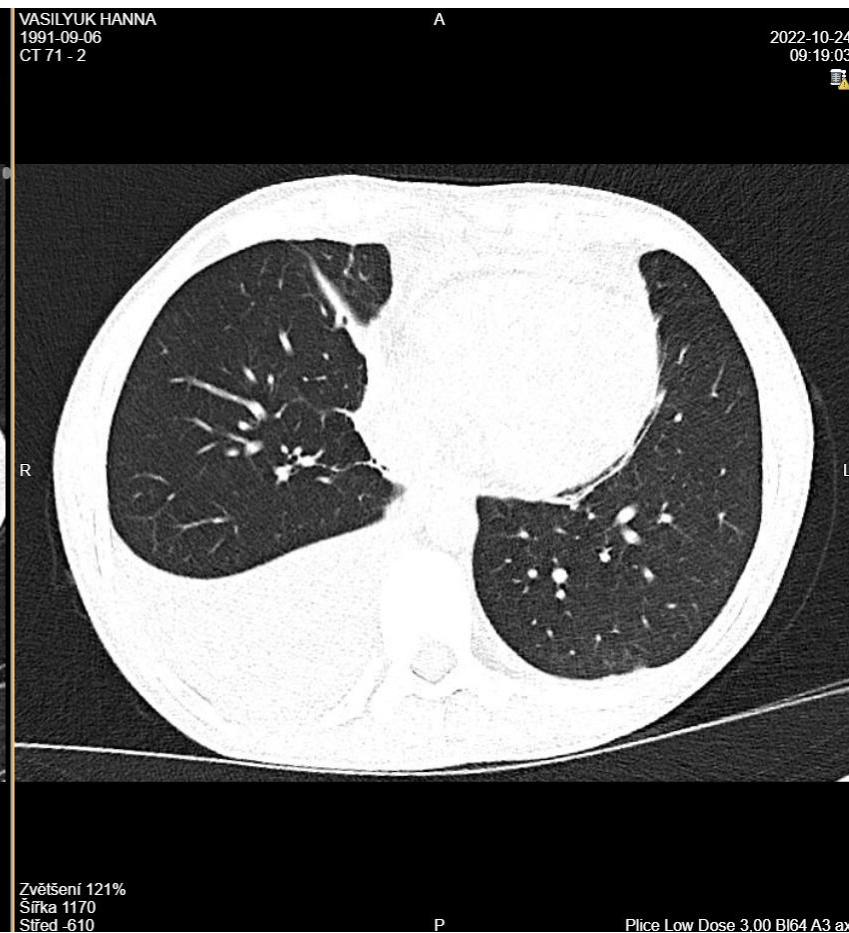
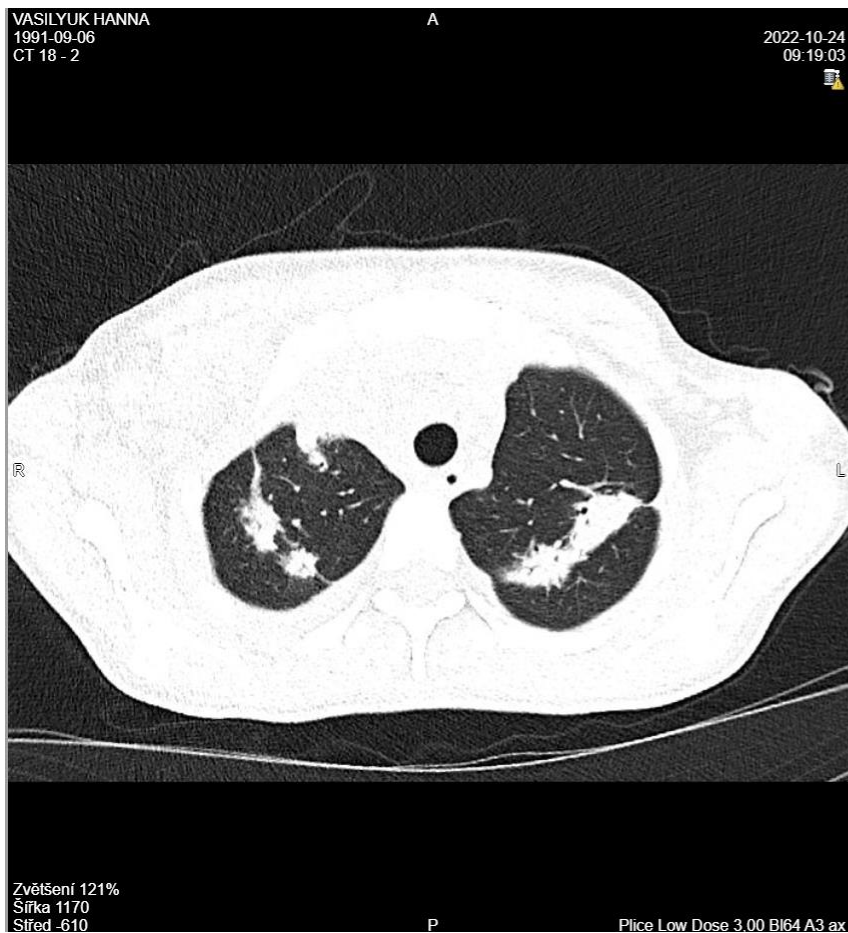
Sous-types histologiques



Vstupní CT 10/2023



IV. IHK



Nynější onemocnění

- 15.11. 2023 odvezena RZP do nemocnice,
(nevolnost, progredující dušnost, záchvatovitý
kašel, teploty, profuzní noční pocení,
hmotnostní úbytek 7kg/ měsíc, CRP 123)
- 16.11. 2023 překlad do FNHK
- drenáž fluidothoraxu, prefáze kortikoidy



IV. IHK

Datum odběru **16.11.2022**
od - do **12:54**

Substráty

S-Urea	2,8
S-Kreatinin	53
S-Kys. močová	226
S-Bilirubin	6

Ionty

S-Natrium	142
S-Kalium	4,9
S-Chloridy	109
S-Vápník	2,51
S-Vápník ionizovaný	1,46
S-Hořčík	0,98
S-Fosfor	0,90

Enzymy

S-ALT	0,23
S-AST	0,23
S-ALP	1,85
S-GMT	0,64
S-LD	2,53

Proteiny

S-Celková bílkovina	71,2
S-Albumin	34,3
S-CRP	100,0

ODHAD GFR

C-Odhad GFR-CKD-EPI k	2,029
-----------------------	-------

Datum odběru **16.11.2022**
od - do **12:12**

Krevní obraz

B-Leukocyty	7,12
B-Erytrocyty	3,82
B-Hemoglobin	102
B-Hematokrit	0,321
B-Střední objem ery	84,0
B-Barivo v ery	26,7
B-Koncentrace Hb v ery	0,318
B-Šíře distribuce ery	14,8
B-Trombocyty	431
B-Střední objem trombo	9,2
B-Trombocyt.hematokrit	0,40
B-Šíře distribuce PLT	8,8

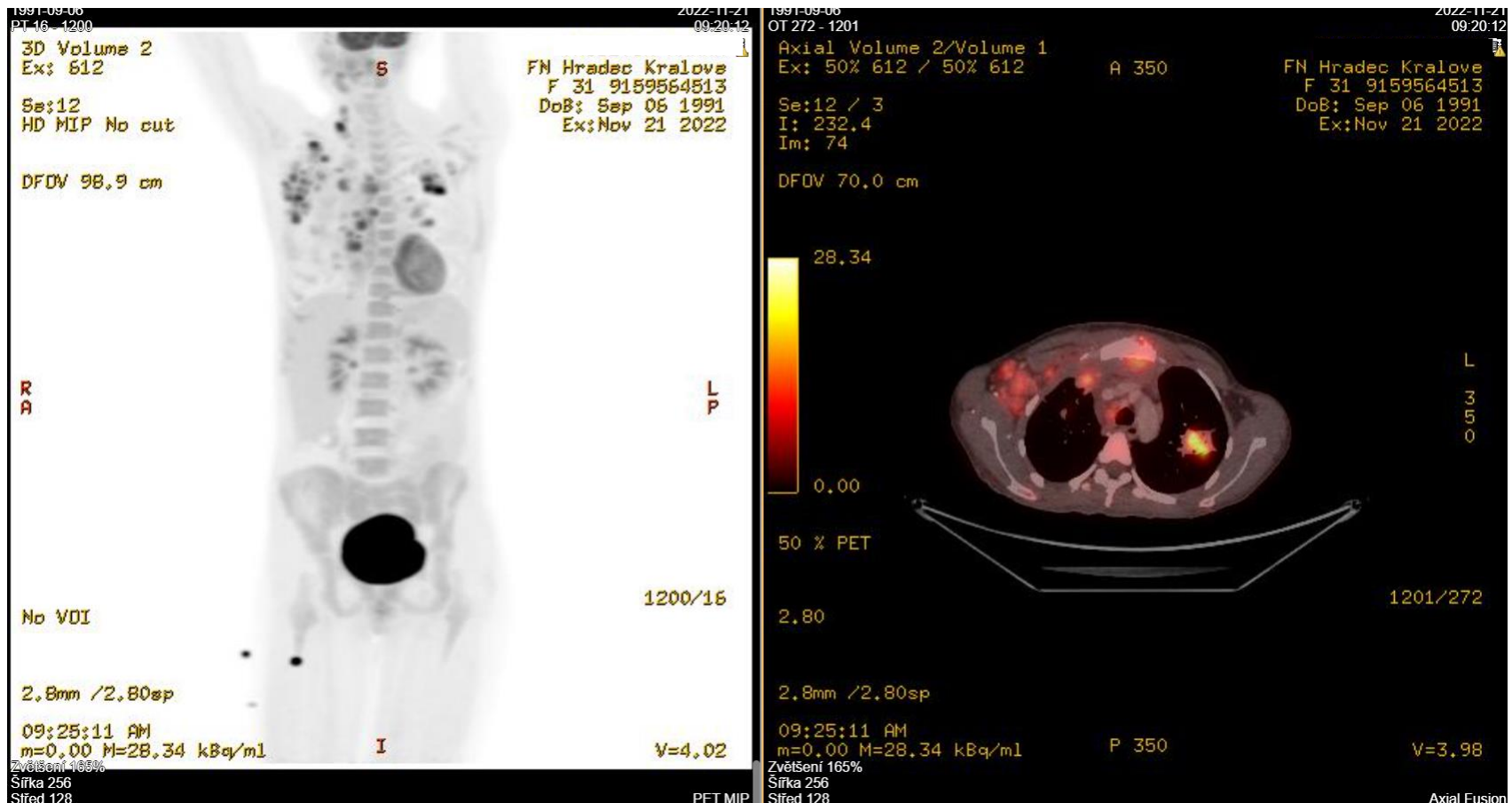
DIF - analyzátor

B-Neutrofily absol. p.	5,24
B-Nezralé gran. abs. p	0,04
B-Eozinofily absol. p.	0,14
B-Bazofily absol. p.	0,00
B-Monocyty absol. p.	0,64
B-Lymfocyty absol. p.	1,06
B-Neutrofily relat. p.	0,735
B-Nezralé gran. rel.p.	0,006
B-Eozinofily relat. p.	0,020
B-Basofily relat. p.	0,000
B-Monocyty relat. p.	0,090
B-Lymfocyty relat. p.	0,149



IV. IHK

PET/CT 21.11.2023



- LU s akumulací FDG vpravo v dolní části krku a supraklavikulárně (20x15 mm), v pravé axile (30x20mm), v levé axile (15x10mm), ložiska s akumulací FDG **v obou plicních křídlech**, největší vlevo 40x30mm, měkkotkáňová **masa v předním mediastinu** (80x50x10mm) s Tu infiltrací a destrukcí sternu, LU v mediastinu (20x15mm), Tu infiltrace přední části 3. žebra vpravo, fluidothorax vpravo 300 ml a vlevo 200 ml



Doplňující vyšetření

- IPS

The Hasenclever Prognostic Criteria for Advanced Hodgkin lymphoma: Mnemonic: "HAL SWAM"

- Hb < 10.5 gm/dl
- Age > 45 years
- Lymphopenia < 0.6×10^9 /L
- Stage IV
- WBC > 15×10^9 /L
- Albumin < 40 gm/dl
- Male sex

@TheHemeGuy



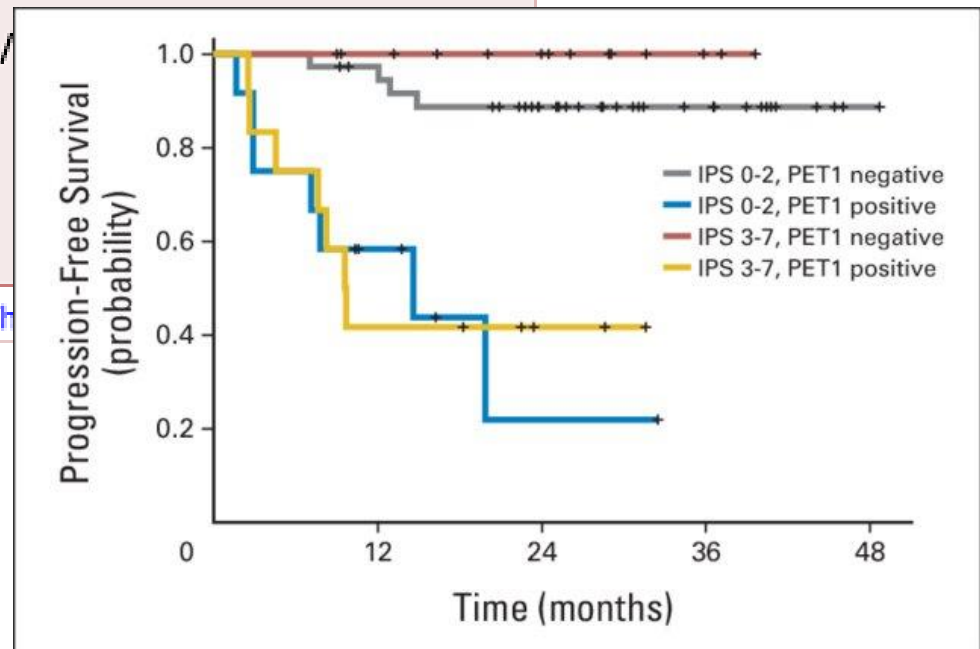
Doplňující vyšetření

- IPS

The Hasenclever Prognostic Criteria for Advanced Hodgkin lymphoma: *Mnemonic: "HAL SWAM"*

- **H**b < 10.5 gm/dl
- **A**ge > 45 years
- **L**ymphopenia < $0.6 \times 10^9 / L$
- **S**tage IV
- **W**BC > $15 \times 10^9 / L$
- **A**lbumin < 40 gm/dl
- **M**ale sex

@Th



In Vivo Treatment Sensitivity Testing With Positron Emission Tomography/Computed Tomography After One Cycle of Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma, Hutchins et al. , July 2014, Journal of Clinical Oncology 32(25)

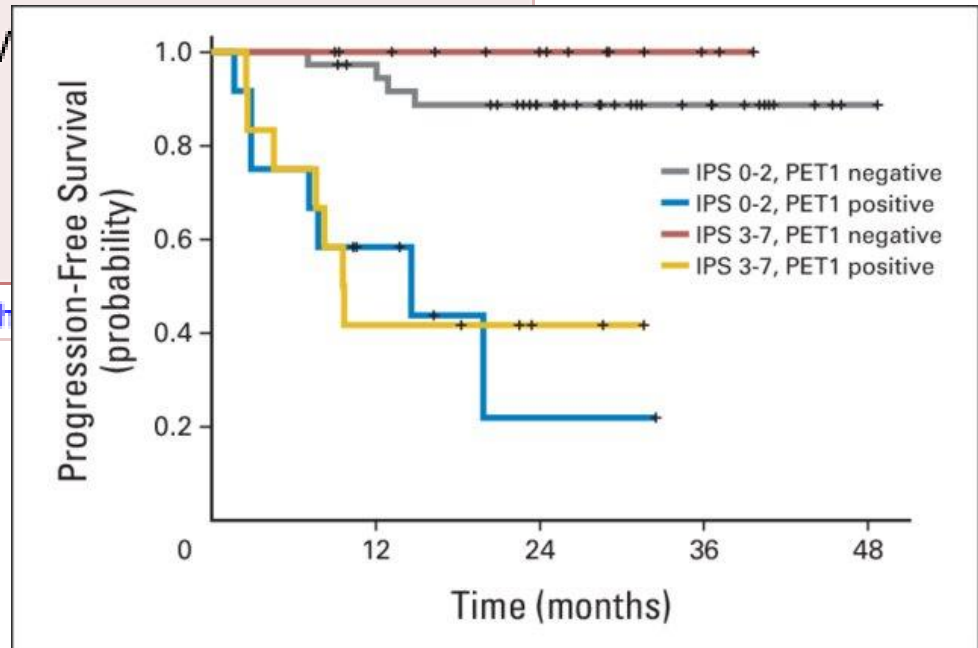
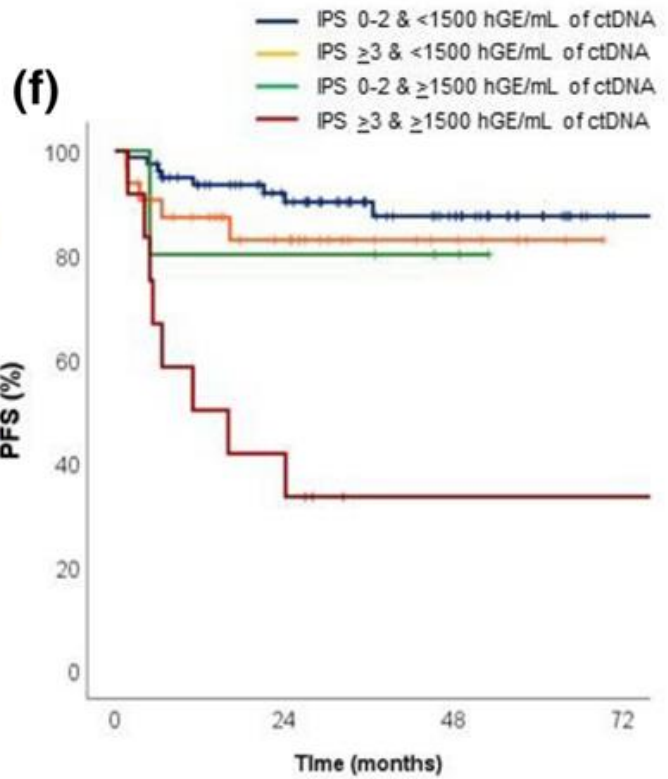


Doplňující vyšetření

- IPS

The Hasenclever Prognostic Criteria for Advanced Hodgkin lymphoma: *Mnemonic: "HAL SWAM"*

- Hb < 10.5 gm/dl



In Vivo Treatment Sensitivity Testing With Positron Emission Tomography/Computed Tomography After One Cycle of Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma, Hutchins et al. , July 2014, Journal of Clinical Oncology 32(25)

Doplňující vyšetření

- IPS

The Hasenclever Prognostic Criteria for Advanced Hodgkin lymphoma: *Mnemonic: "HAL SWAM"*

- Hb < 10.5 gm/dl
- Age > 45 years
- Lymphopenia < 0.6×10^9 /L
- Stage IV
- WBC > 15×10^9 /L
- Albumin < 40 gm/dl
- Male sex

@TheHemeGuy

- Trepanobiopsie – není nutná

(PET/CT negativní prediktivní hodnota 99,9%, senzitivita 95%)

C.-A. Voltin et al., Annals of Oncology 29: 1926–1931, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy250 Published online 13 July 2018

- UZ srdce

Doplňující opatření



- Protekce fertility

(stávající situace ve FNHK

Muži: spermioqram lze, kryokonzervace spermií
nelze

Ženy: nelze, spád. gynekolog či Sanus

hormonální blokáda, kryokonzervace oocytů,
kryokonzervace embryí)

Chemoterapie eBEACOPP



- Plán: 2x eBEACOPP, interim PET/CT
- Dokončení: PET negat. do 4 cyklů, PET pozit. do 6 cyklů

Protokol eskalovaný BEACOPP (pro Hodgkinovy lymfomy)

- alternativa režimu eskalovaný BEACOPP, kde místo prokarbazinu je podáván dakarbazin 250mg/m² i.v. den 2 a 3; výhodou je nižší hematologická toxicita
- cykly se opakují po 21 dnech – dle krevního obrazu - CAVE - redukce dávek (viz níže), po stimulaci G-CSF další cyklus nezahajovat při leukocytóze >15 x 10⁹/l
- lze podat cestou periferní žíly, není nutná předchozí hydratace
- V D1 cyklu musí být hodnota trombocytů ≥ 80 x 10⁹/l a ANC ≥ 1 x 10⁹/l, toxicita se musí snížit ≤ grade 2

Účinná látka	Den podání
Cyklofosamid (Endoxan) 1250 mg/m ² do F 1/1 500 ml i.v. (1 hod.)	D1
Doxorubicin 35 mg/m ² do F 1/1 500 ml i.v.(1 hod.)	D1
Etoposide 200 mg/m ² do F 1/1 500 ml i.v. (1 hod.)	D1-D3
Dakarbazin 250 mg/m ² i.v. do F 1/1 500ml (1hod.)	D2-3
Prednison 40 mg/m ² p.o.	D1-7
Vincristin 1.4 mg/m ² i.v. (max.2 mg)	D8
Bleomycin (Bleocin) 10 mg/m ² i.v.	D8

Podpůrná léčba:

- **obligatorně G-CSF – ACCOFIL (ZARZIO) 48 MIU od D9 chemoterapie do vzestupu ANC > 1,5 x10⁹/l, event. při neutropenii v D8 zahájit stimulaci G-CSF v dalším cyklu od D4**
- pokud je nutná stimulace ACCOFIL (ZARZIO) ≥ 10 dní, zvážit jednorázové podávání pegfilgrastimu 6 mg (PELGRAZ) od D4 cyklu
- antiemetická léčba setrony i.v. (ondansetron, granisetron 1 amp. i.v. D1-D3, event. při dyspepsii po setronu aprepitant (EMEND) či netupitant/palonosetron (AKYNZEO)
- dopích 8.den se podává nezávisle na hodnotách krevního obrazu

Redukce dávek:

Snížení dávek Endoxanu, Doxorubicinu a Etoposidu při přítomnosti kterékoliv z následujících toxických komplikací léčby:

- leukopenie < 1x10⁹/l po více než 4 dny v cyklu
- trombocytopenie < 25x 10⁹/l
- febrilní neutropenie
- infekční komplikace či jiná toxicita grade 4 dle CTCAE v5
- jiná toxicita grade 4 dle CTCAE v5
- oddálení dalšího cyklu o 1-2 týdny
- oddálení léčby o > 2 týdny pro cytopenii po předchozím cyklu – snížení o 2 dávkové stupně nebo pokračování režimem bazální BEACOPP

Pokud se objeví některá z těchto komplikací, následující cyklus probíhá o intenzitě o 1 stupeň nižší. Pokud se komplikace objeví ve 2 cyklech po sobě jdoucích, pokračuje se režimem BEACOPP bazální.

Tabulka redukcí dávek

Dávka v mg/m ²	level 4 (plné dávky)	level 3	level 2	level 1	level 0 (bazální)
Endoxan	1250	1100	950	800	650
Doxorubicin	35	35	35	35	25
Etoposide	200	175	150	125	100

VELMI důležité dodržení intervalů mezi cykly léčby

1. cyklus

- D10 hospitalizace pro zvracení
- neutropenie gr 4 (ANC 0.06), HB 102, Trombo 124..23, urea 0.7, krea 41, CRP 17, Tax 36.5
- RTG regrese infiltrátu, bez výpotku
- Pokračuje G-CSF, antimikrobiální zajištění (Pip/tazo), transfuze nepotřebovala, bez krvácivých projevů

2. cyklus

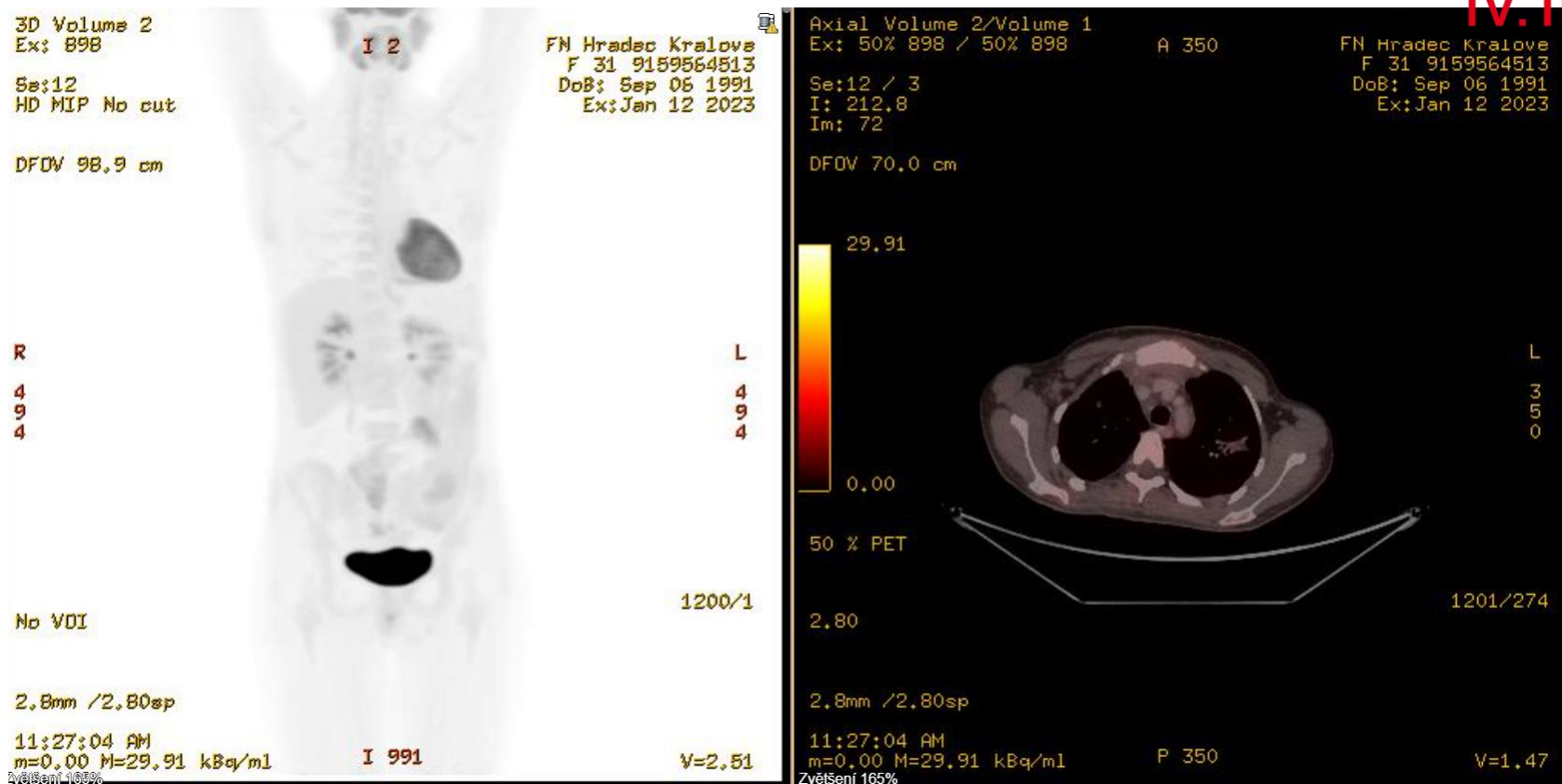
- Nekašle, bez dušnosti
- Posílení antiemetik (Emend)
- Deeskalace o 1 level

- U PL neutropenie gr. 4
- pak pozdní neutropenie gr. 3
- Deeskalace o 2 levely

Interim PET/CT 12.1.2023



IV. IHK



- Závěr: Reziduální infiltráty v horních lalocích obou plic zcela **bez metabolické aktivity FDG**, významná regrese lymfadenopatie nad bránicí s reziduálním infiltrátem v předním mediastinu a několika uzlinami v pravé axile, rovněž **bez metabolické aktivity FDG**, DS 1-Jinak ve vyšetřeném rozsahu bez ložisek viabilní FDG avidní nádorové tkáně.

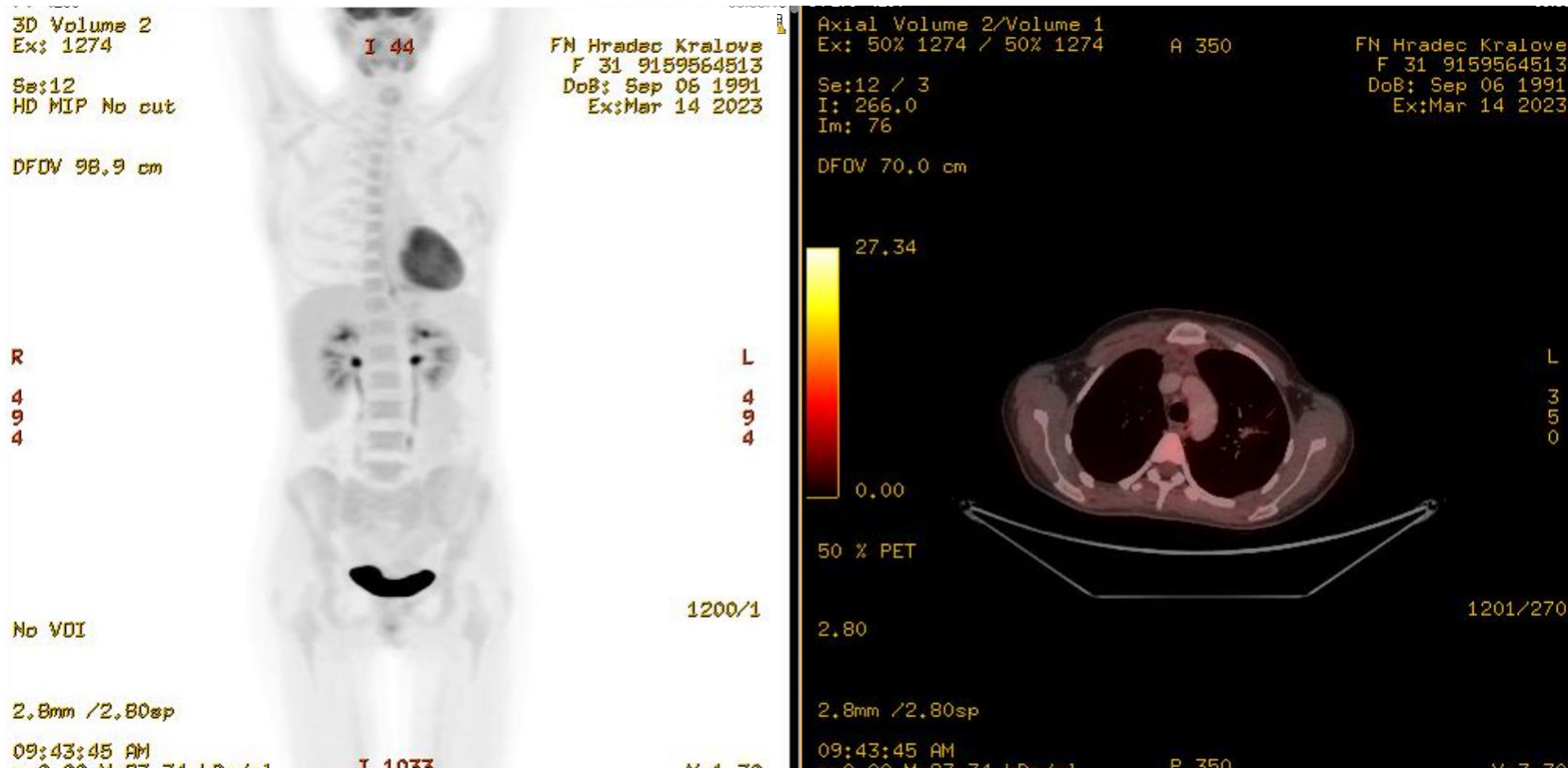
3. a 4. cyklus

- Neutropenie při dopichu CHT
- kontrola KO po G-CSF a před zahájením CHT (pozdní neutropenie)
- - byla pozdní neutropenie (3xG-CSF) + posun zahájení
- 4. cyklus deescalace na level 1
- krátká hospitalizace D4 – nevolnost, ANC 0.8, jinak laboratorně bez patologie
- Stimulace G-CSF od D4
- Při dopichu ANC 0.06, CRP 1.3
- G-CSF nadále ve spolupráci s PL a spád. hematologickou ambulancí až do 14.3.2023

Finální PET/CT 14.3.2023



IV. IHK



- Reziduální infiltrát v předním mediastinu (38x18mm) v další lehké regresi velikosti, bez patol. zvýšené metabolické aktivit. Reziduální infiltráty v horních lalocích obou plic bez metabolické aktivity FDG, stacionární. Regrese velikosti uzlin v pravé axile.
- **Bez průkazu FDG avidní nádorové tkáně. DS 2.**

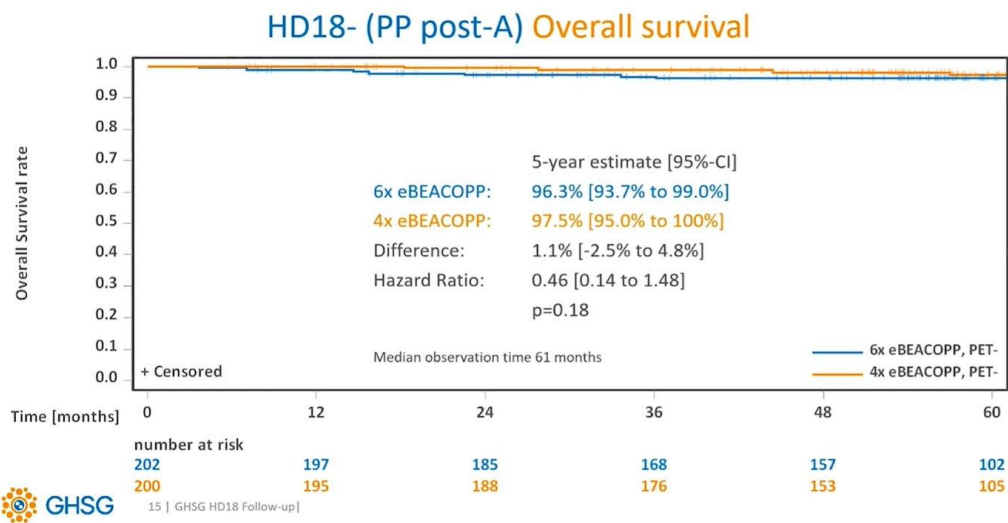
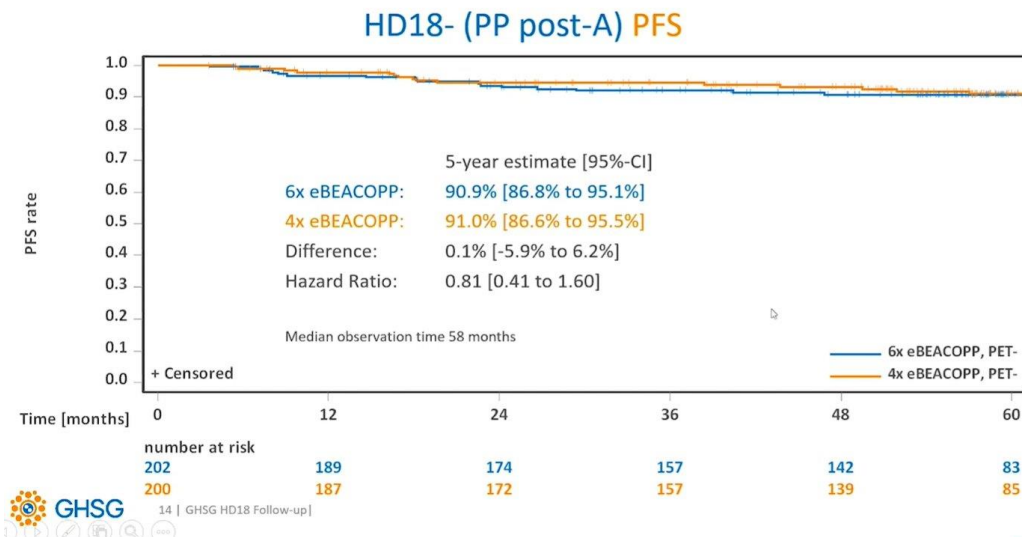
FU kontroly



IV. IHK

- Po PET/CT Leu 2.8, ANC 1.4, Hb 115, trombo 230, CRP 2.8
- Po 3M Leu 3.8, ANC 2.07, Hb 126, trombo 168, CRP 2.1
- Menses ano
- Bez dušnosti

Prognosa



- PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial, [Stefanie Kreissl, MD et al, Lancet. 2021; 390: 2790-2802](#)

Akutní toxicita terapie



- Neutropenie – stimulace G-CSF, antimikrobiální zajištění, mukositida
- Anemie – stimulace EPO, substituce
- Trombocytopenie - substituce

- Nauzea – kombinace antiemetik
- Neuropatie
- Alopecie



IV. IHK

Pozdní toxicita terapie

- Hypothyreosa, karcinom štítné žlázy - TSH
- Kardiotoxicita (doxorubicin)
 - EKG á5 let, UZ
 - zátěžové vyšetření
 - důsledná profylaxe rizikových faktorů ICHS

Plicní toxicita (bleomycin)

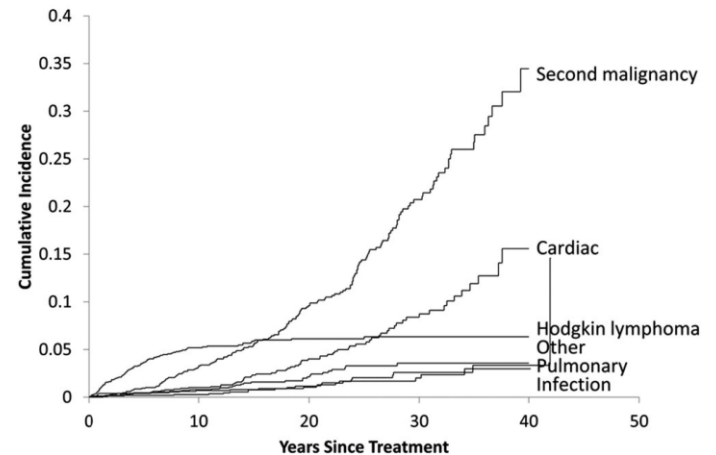
- funkční vyš. plic

Infertilita – protektivní opatření

Únava

Sekundární malignity (AML, MDS, ca prsu, ca plic)

Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality



A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing numerous small, purple-stained nuclei and several larger, brown-stained cells or structures. The background is a light pinkish-purple color.

Děkuji za spolupráci

a za pozornost

pavla.stepankova@fnhk.cz