



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Rola przeciwciał monoklonalnych anty CD30 i anty PD-1 w terapii nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina



The role of monoclonal antibodies antiCD30 and antiPD-1 in therapy of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma

Tomasz Wróbel*

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego We Wrocławiu,
Kierownik: Prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- chłoniak Hodgkina
- brentuksimab vedotin
- nivolumab
- pembrolizumab

Keywords:

- Hodgkin lymphoma
- Brentuximab vedotin
- Nivolumab
- Pembrolizumab

A B S T R A C T

Despite high curability rate 10–30% Hodgkin lymphoma patients relapse or fail to respond to the first-line therapy. Routine approaches to these patients are salvage chemotherapy and HDT/ASCT. Brentuximab vedotin, conjugated antibody antiCD30, has demonstrated significant anti-tumor activity in HL. This drug has been registered for the treatment of patients who relapse after ASCT or after multiple relapses. Recently there have been very encouraging reports of the efficacy of antiPD-1 in these patients. This article summarizes the possibilities of treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma with monoclonal antibodies.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak Hodgkina (*Hodgkin's lymphoma*; HL) jest relatywnie rzadkim nowotworem układu chłonnego charakteryzującym się zajęciem głównie węzłów chłonnych, rzadziej o lokalizacji pozawęzłowej. W obrazie histologicznym zwraca uwagę obecność olbrzymich komórek o wielopłatowym jądrze (R-S). Choroba wykazuje dwa szczyty zachorowań pomiędzy 20. a 30. rż. oraz po 50. rż. HL jest chorobą o wysokim odsetku

wyleczeń. Mimo znacznego postępu w terapii, ok. 10% chorych w zaawansowanych stadiach nie osiąga całkowitej remisji, a u 20–30% chorych, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby [1]. Megachemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (*autologous stem cell transplantation*; ASCT) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska.
Adres email: tomasz_wrobel@wp.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.012>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

postaci HL. Ta metoda leczenia, obarczona znaczną toksycznością, pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych. Skuteczność megachemioterapii wspomaganej przeszczepieniem komórek macierzystych została potwierdzona w dwóch badaniach randomizowanych. W pierwszym z nich przeprowadzonym przez *British National Lymphoma Investigation Group* chorzy z nawrotem HL otrzymywali chemioterapię miniBEAM z lub bez BEAM – HDT/ASCT. 3-letni czas wolny od wydarzenia (*event free survival*; EFS) w grupie ASCT wynosił 53%, a u chorych niepoddanych ASCT jedynie 10% [2]. Drugie badanie grupy niemieckiej wykazało, że 3-letni FF2F (*freedom from second failure*) wynosił 55% u chorych poddanych przeszczepowi w porównaniu z 34% u chorych bez transplantacji [3]. W obydwu badaniach nie wykazano jednak różnic w całkowitym czasie przeżycia, co może wynikać z niewielkiej liczebności badanych grup lub faktu, że w ramieniu kontrolnym chorzy także byli poddani ASCT przy kolejnej wznowie. Rola megachemioterapii z ASCT była też oceniana w wielu badaniach retrospektywnych z 5-letnim całkowitym przeżyciem od 35% do 54%. Autorzy są zgodni, że chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe jest głównym czynnikiem warunkującym skuteczność autotransplantacji. Podwójny ASCT może stanowić opcję terapeutyczną u chorych pierwotnie chemoopornych lub w nawrocie wysokiego ryzyka. Ten rodzaj intensyfikacji leczenia pozwala uzyskać 5-letnie całkowite przeżycie (*overall survival*; OS) u 57% pacjentów [15]. W badaniu francuskim podwójny ASCT w grupie chorych w nawrocie z obecnością niekorzystnych czynników ryzyka 5-letni OS wynosił 53% [4]. Wyniki tych badań wskazują, że podwójny ASCT ma przewagę nad pojedynczym przeszczepem u chorych wysokiego ryzyka, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii ratunkowej.

Nie wszyscy chorzy mogą być poddani autotransplantacji z uwagi m.in. na obecność schorzeń współistniejących. Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych nawrotowych/opornych przed ASCT zalicza się m.in.: wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, stadium III/IV wg Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio naświetlanych. Szczególnie źle rokującą grupą są natomiast pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię. W ostatnich latach podkreśla się ważną rolę PET w prognozowaniu i ocenie skuteczności leczenia zarówno I linii jaki po chemioterapii ratunkowej. Ważnym czynnikiem wpływającym na skuteczność transplantacji jest uzyskanie CR przed przeszczepem, dlatego optymalny protokół chemioterapii ratunkowej powinien cechować się wysoką skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec macierzystych komórek hematopoetycznych – umożliwiając tym samym mobilizację komórek macierzystych i wykonanie ASCT. Wobec braku badań randomizowanych, niewielkich grup analizowanych pacjentów często składających się z chorych zarówno w nawrocie, jak i z pierwotną opornością, trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, np. DHAP oraz na gemcytabinie, np. IGEV, GVD. Mimo dość wysokiego odsetka ogólnych odpowiedzi, skuteczność wymienionych schematów w uzyskaniu CR waha się od 19% (GVD) do 54% (IGEV). Toksyczność ich jest podobna, głównie hematologiczna oraz ze strony przewodu

pokarmowego. Rokowanie u chorych w nawrocie po ASCT jest wybitnie niekorzystne z medianą PFS 1,3 roku [1].

Allotransplantacja szpiku u chorych na HL pozostaje opcją terapeutyczną, stosowaną zwykle u chorych z niepowodzeniem po ASCT. Jej efektywność jest jednak ograniczona dostępnością dawcy oraz możliwością uzyskania redukcji masy nowotworowej przed przeszczepem [5].

Wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych do terapii chłoniaków złośliwych w istotny sposób poprawiło wyniki leczenia. Obecnie stały się one integralną częścią leczenia przeciwnowotworowego chłoniaków B-komórkowych. Ogromną zaletą tego typu leczenia jest jego ukierunkowanie przeciwko komórkom nowotworowym z jednoczesnym niewielkim tylko wpływem na zdrowe tkanki. Skutkiem tego jest zwykle niewielka toksyczność i dobra tolerancja leczenia. Przeciwciałowe działanie przeciwciał opiera się na trzech zasadniczych mechanizmach: cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz bezpośredniego indukowania apoptozy. W celu zwiększenia skuteczności przeciwnowotworowej przeciwciał monoklonalnych podejmowane są próby ich koniugowania z radioizotopami lub toksynami. Sukces związany z terapią przeciwciałami monoklonalnymi do niedawna dotyczył jednak wyłącznie pacjentów z chłoniakami B-komórkowymi z obecnością antygenu CD20.

Antygen CD30 należy do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF), a jego funkcja nie jest do końca poznana. Uważa się, że bierze on udział w aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B). Ekspresja antygenu CD30 jest niska na zdrowych komórkach i pojawia się zwykle na aktywowanych przez infekcję wirusową limfocytach B i T, natomiast jest ona bardzo wysoka na komórkach nowotworowych HL i chłoniaka anaplastycznego. Stąd też antygen CD30 stanowi dobry cel dla przeciwciał monoklonalnych. Dotychczasowe próby z przeciwciałami antyCD30 w tych dwóch typach chłoniaków były jednak rozczarowujące. Przełom nastąpił dopiero po skoniugowaniu przeciwciała antyCD30 z lekiem cytotoksycznym. Brentuksimab vedotin (Adcetris, SGN-35, BV) jest przeciwciałem chimerowym antyCD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikro-tubuli auristatyną E jednometylowaną stosowanym w leczeniu HL i chłoniaków T-komórkowych CD30(+). Mechanizm przeciwnowotworowego działania brentuksimabu nie jest do końca poznany. Przeciwciała po związaniu z komórką antyCD30(+) ulega internalizacji, co prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego. Następnie zaś niewielkie ilości auristatyny przedostają się do mikrośrodowiska, wywierając efekt cytotoksyczny na okoliczne komórki. Skuteczność brentuksimabu zarówno postaciach nawrotowych, jak i opornych chłoniaka Hodgkina została potwierdzona w badaniu II fazy obejmującym 102 chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu megachemioterapii z ASCT. Mediana wieku wynosiła 31 lat (15–77), a mediana poprzednich linii leczenia poza przeszczepieniem 3,5 roku (1–13). U 71% chorych stwierdzono źle rokującą oporną postać choroby. Po zastosowaniu brentuksimabu ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a całkowitych remisji (CR) 34%. U chorych z CR nie osiągnięto mediany trwania odpowiedzi [6]. Tak więc lek ten okazał się niezwykle skuteczny w populacji chorych o wyjątkowo złym rokowaniu. Lek ten

został zarejestrowany w Europie dla chorych z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+:

- 1) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
- 2) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Obecnie podejmowane są próby leczenia skojarzonego – chemioimmunoterapii z zastosowaniem BV, ale także i monoterapii tym przeciwciałem na różnych etapach leczenia i w różnych populacjach chorych na HL.

Brentuksimab vedotin w leczeniu nawrotu HL

Gopal i wsp. przedstawili 3-letnią aktualizację przedstawionego powyżej, kluczowego badania II fazy z zastosowaniem BV u chorych z nawrotowym/opornym HL. Mediana czasu wystąpienia nawrotu po ASCT w badanej grupie wynosiła 6,5 miesiąca. Pacjenci otrzymali średnio 9 cykli BV, ORR wynosił 75%, a odsetek CR 33%. Po 3 letniej obserwacji spośród 102 chorych przy życiu pozostało 51 osób (50%). Mediana całkowitego przeżycia dla całej grupy wynosiła 40,5 miesiąca, a odsetek 3-letnich przeżyć 54%. W zależności od odpowiedzi na leczenie brentuksimabem nie osiągnięto mediany przeżycia u pacjentów z CR, dla chorych z PR wynosiła ona 31,6 miesiąca, dla SD 20,6 miesiąca, a dla postaci progresywnej jedynie 10,2 miesiąca. Dane te wskazują, że rokowanie u chorych, którzy uzyskali CR, jest zdecydowanie lepsze niż u pacjentów z odpowiedzią częściową. Większość odpowiedzi uzyskano na wczesnym etapie leczenia, a tylko w 1 przypadku osiągnięto CR po 1 roku leczenia. Spośród 51 chorych ocenianych po 3 latach obserwacji w całkowitej remisji bez leczenia pozostawało 14 osób (u 5 z nich wykonano konsolidację alloSCT po leczeniu BV). Wyniki tego badania pokazują, że mimo postępu, jakim jest wprowadzenie BV, rokowanie u chorych z HL w nawrocie po ASCT nadal jest złe. Niemniej istnieje niewielka grupa pacjentów, która może uzyskać długoletnie przeżycie lub nawet zostać wyleczona za pomocą monoterapii przeciwciałem antyCD30. [7]

Badanie AETHERA jest randomizowaną próbą kliniczną, w której BV zastosowano w leczeniu podtrzymującym u chorych z wysokim ryzykiem wznowy po ASCT. Do badania zakwalifikowano 329 pacjentów z przynajmniej jednym z trzech czynników ryzyka: oporność na leczenie I linii, wznowa krótsza niż 12 miesięcy po leczeniu I linii, wznowa ≥ 12 miesięcy z lokalizacją pozawęzłową. Warunkiem do włączenia do badania było uzyskanie $\geq SD$ (stable disease) po chemioterapii ratunkowej przed ASCT. Po transplantacji chorzy otrzymywali BV w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie lub placebo, łącznie do 16 cykli. Chorzy z progresją choroby otrzymujący placebo mogli następnie być leczeni BV. Mediana podanych cykli BV w tym badaniu wynosiła 15, a głównym powodem przerwania terapii była progresja choroby (28%). Świadczy to o dobrej tolerancji leczenia. Wśród działań niepożądanych, które obserwowano u 19% chorych, dominowała polineuropatia. Po 2-letniej obserwacji PFS w niezależnej ocenie wynosił 63% w grupie leczonej BV i był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie placebo – 51%. Nie stwierdzono różnic w OS, należy jednak podkreślić, że 85% chorych

w grupie placebo otrzymał następnie BV w leczeniu progresji. Biorąc pod uwagę fakt, że zastosowanie BV po ASCT zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat, autorzy badania sugerują, że leczenie podtrzymujące przeciwciałem antyCD30 może stać się standardem postępowania u chorych wysokiego ryzyka poddanych ASCT [8].

Połączenie selektywnego działania przeciwchłoniakowego i właściwości immunomodulujących brentuksimabu zostało wykorzystane przez badaczy niemieckich, którzy zastosowali ten lek w skojarzeniu z DLI (donor lymphocyte infusion) po allotransplantacji u czterech chorych z nawrotowym HL. We wszystkich przypadkach uzyskano znaczącą odpowiedź kliniczną i metaboliczną potwierdzoną badaniem PET. Ponadto po leczeniu obserwowano aktywację limfocytów T o fenotypie Th17 [9].

Brentuksimab vedotin w nawrocie po leczeniu I linii

U chorych z nawrotowym/opornym HL uzyskanie negatywizacji PET/CT przed ASCT należy do czynników korzystnych rokowniczo. Badacze amerykańscy ocenili skuteczność BV u 15 pacjentów głównie z opornym HL, u których terapia ratunkowa oparta na cisplatynie nie doprowadziła do CR potwierdzonej PET/CT. Podanie BV pozwoliło na uzyskanie negatywizacji PET/CT u niemal połowy chorych – 47% (7/15), u 1 chorego osiągnięto PR. Zatem BV wydaje się być skuteczną opcją u osób opornych na terapię ratunkową zawierającą cisplatynę przed ASCT [10].

Inną strategię prowadzącą do podobnego celu, którym jest negatywizacja PET/CT przed ASCT, zastosowali badacze z Memorial Sloan Kettering. U chorych z niepowodzeniem po leczeniu I linii zastosowali jako terapię ratunkową BV. W przypadku CR (≤ 2 wg skali Deauville) pacjentów poddawano ASCT. Pozostali chorzy otrzymywali zintensyfikowany protokół ICE (augICE) przed ASCT. Spośród 28 ocenianych chorych, u których wykonano ASCT, w 27 przypadkach uzyskano CR, a w 1 PR przed przeszczepem. W tym u 9 pacjentów do uzyskania CR zastosowano BV w monoterapii, u 17 BV z następczym augICE, natomiast w 2 przypadkach z wysoką aktywnością PET (4 wg skali Deauville) konieczna była dodatkowo radioterapia. Po obserwacji 9,5 miesięcznej po ASCT wznowa wystąpiła u 2 chorych, u których uzyskano ponownie CR i wykonano alloSCT. Wczesne zastosowanie brentuksimabu w leczeniu nawrotu/oporności pozwala ograniczyć intensywność chemioterapii przed ASCT [11].

Chen i wsp. zastosowali do 4 cykli BV w monoterapii u chorych z nawrotem/opornością po I linii leczenia. 34 chorych wysokiego ryzyka, 86% z bulky disease, opornych lub w nawrocie krótszym niż 12 miesięcy otrzymało BV w standardowej dawce. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 67%, a CR – 36%. Większość pacjentów poddano ASCT, niemniej 48% chorych otrzymało dodatkową chemioterapię (m.in. ICE, IGEV, GVD). W dalszym etapie badacze planują zwiększenie dawki BV z 1,8 mg/kg do 2,4 mg/kg u chorych, którzy nie uzyskali CR po dwóch pierwszych cyklach BV. Badanie to potwierdziło skuteczność BV w terapii nawrotowych/opornych postaci HL, zaś jego walorem jest fakt, że połowa chorych nawrotowych/opornych

może być poddana procedurze przeszczepowej bez uprzedniej toksycznej chemioterapii ratunkowej [12].

La Casce i wsp. przedstawili wyniki badania z zastosowaniem BV w skojarzeniu z bendamustyną u chorych z HL w nawrocie/oporności po leczeniu I linii. Obydwa te leki stosowane w monoterapii wykazują znaczną aktywność w terapii postaci nawrotowych, pozwalając na uzyskanie 34% CR dla BV i 33% dla bendamustyny. Leczenie skojarzone (do 6 cykli BV 1,8 mg/kg z bendamustyną 90 m/m² d. 1, 2) zastosowano u 54 młodych chorych (mediana wieku 37 lat), z których u połowy rozpoznano pierwotną oporność, a u kolejnych 10 pacjentów remisja trwała krócej niż 12 miesięcy. Po leczeniu indukcyjnym protokół dopuszczał wykonanie ASCT (od 2 cyklu) lub leczenie podtrzymujące BV do 16 infuzji. Mediana podanych cykli wynosiła 2 (1–6). Z uwagi na wysoki odsetek działań niepożądanych związanych z infuzją zastosowano premedykację kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi. Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 96%, w tym całkowitych remisji aż 83%. Nie uzyskano mediany PFS. Co istotne, większość CR uzyskano już po dwóch cyklach leczenia. U wszystkich planowanych chorych uzyskano materiał przeszczepowy, a autotransplantacji poddano 33 pacjentów [13].

Rezultaty tego badania należy określić jako znakomite, odsetek CR przewyższa wszystkie dotychczas uzyskane wyniki. Sami autorzy podkreślają jednak, że konieczny jest dłuższy okres obserwacji, aby określić trwałość odpowiedzi. BV z bendamustyną może okazać się najlepszym schematem ratunkowym dla chorych w nawrocie po I linii leczenia. Należy podkreślić niewielką toksyczność narządową tego schematu i możliwość jego stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Jest to szczególnie ważne w porównaniu z obecną chemioterapią ratunkową opartą na związkach platyny. Warto także zauważyć, że u większości chorych remisję uzyskano już po 2 cyklach leczenia co ma szczególne znaczenie w kontekście wysokiej ceny brentuksimabu. Dane z tego badania sugerują, że podanie BV z chemioterapią u chorych nawrotowych/opornych na wcześniejszym etapie leczenia (jeszcze przed ewentualnym ASCT) może być korzystne zarówno ze względów klinicznych, jak i farmakoekonomicznych.

Najistotniejsze działania niepożądane brentuksimabu to neuropatia i cytopenia. Neuropatię obwodową, prawdopodobnie związaną z działaniem auristatyny, obserwowano u ok. 30% chorych. Ponadto pojawiły się pojedyncze doniesienia o zgonach w przebiegu postępującej wielogniskowej encefalopatii związanej z reaktywacją wirusa JC u chorych otrzymujących brentuksimab. Były to osoby, u których stosowano kilka wcześniejszych linii chemioterapii. Gandhi i wsp. przedstawili 8 przypadków zapalenia trzustki będących następstwem podawania BV w monoterapii. U żadnego z chorych nie stwierdzono obecności czynników ryzyka zapalenia trzustki, takich jak nadużywanie alkoholu czy choroby dróg żółciowych. U dwóch pacjentów doszło do zgonu w następstwie tego powikłania. Po ustąpieniu objawów zapalenia u kolejnych dwóch kontynuowano leczenie BV, a u jednego wykonano ASCT. W jednym przypadku obserwowano nawrót zapalenia trzustki. Jakkolwiek patomechanizm tego powikłania pozostaje nieznany, wystąpienie bólów brzucha w trakcie

leczenia BV powinno skłaniać klinicystę do oznaczenia aktywności amylazy i lipazy [14].

Brentuximab vedotin cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w nawrotowych i opornych postaciach chłoniaków Hodgkina i anaplastycznego CD30+. Lek ten stanowi istotny postęp w terapii tych chłoniaków i stwarza nadzieję na poprawę wybitnie niekorzystnych wyników leczenia w grupie chorych w nawrocie lub z pierwotną opornością. Jednocześnie jego niewielka toksyczność sprawia, że należy się spodziewać, iż znajdzie on zastosowanie w terapii skojarzonej we wcześniejszych liniach leczenia.

Kolejną, niezwykle obiecującą w terapii HL, grupą leków są przeciwciała anty PD-1. Jednym z mechanizmów pozwalających rozwijającemu się nowotworowi na uniknięcie odpowiedzi immunologicznej jest wzmożona ekspresja ligandu PD-L1, który wiąże receptor programowanej śmierci 1 (*programmed death receptor 1*; PD-1) na limfocytach T. Pozwala to na proliferację nowotworu bez indukowania odpowiedzi immunologicznej (zjawisko „wyczerpania” limfocytów T). PD-1 jest negatywnym regulatorem funkcji limfocytów T, który hamuje ich aktywność na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej poprzez oddziaływanie ze swoimi dwoma ligandami PD-L1 i PD-L2. Po związaniu z ligandem PD-1 hamuje ścieżkę sygnałową, która normalnie prowadzi do aktywacji limfocyty T. Ekspresję PD-1 wykazano na innych komórkach układu odpornościowego, np. limfocytach B i komórkach NK. Zahamowanie interakcji między receptorem a ligandem PD-1/PD-L1 przywraca aktywność limfocytów T cytotoksycznych.

W obrazie histologicznym HL charakterystyczny jest odczyn zapalny w postaci nacieku nienowotworowych limfocytów, monocytów czy makrofagów. Nadekspresja ligandu PD-1 jest związana z amplifikacją chromosomu 9p24.1 obecną w typie NS chłoniaka Hodgkina.

Dotychczas w wielu guzach litych wykazano że, zablokowanie PD-1 za pomocą przeciwciał monoklonalnych przywraca odpowiedź układu odpornościowego, aktywując limfocyty T. Obiecujące wyniki uzyskano także u chorych na chłoniaka B-komórkowego (chłoniaka grudkowego i chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B). Nivolumab jest humanizowanym przeciwciałem IgG4 skierowanym przeciwko PD-1. W badaniu 1 fazy lek zastosowano u 23 chorych z nawrotowym/opornym HL. 87% chorych otrzymało ≥ 3 linie terapii; 78% leczono uprzednio BV i 78% poddano wcześniejszemu ASCT. U niemal wszystkich chorych stwierdzono podtyp NS. Lek był dobrze tolerowany. Działania niepożądane 3. stopnia związane z terapią obserwowano jedynie u 5 chorych (22%) i były to m.in. zespół mielodysplastyczny, powikłania ze strony układu pokarmowego, małopłytkowość, leuko- i limfopenia. Nie obserwowano powikłań 4. i 5. stopnia. Terapię z powodu działań niepożądanych leku przerwano jedynie u 2 chorych.

Zaskakująco pozytywna okazała się ocena skuteczności terapii. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 87%, w tym CR uzyskano u 4 chorych (17%), PR u 16 pacjentów (70%), a SD u kolejnych 3 osób (13%). U 5 chorych wykonano następnie alloSCT, a u 1 ASCT. Przy medianie obserwacji 24 tygodnie PFS wynosił 86% [15].

Podobne badanie 1 fazy dotyczyło innego przeciwciała antyPD-1 pembrolizumabu. Przedstawiono wstępne dane badania KEYNOTE-013 z leczenia 15 młodych chorych

(mediana wieku 28 lat) z nawrotowym/opornym HL. Mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 4, wszyscy chorzy byli leczeni uprzednio BV, a 67% poddano wcześniej ASCT. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Zła tolerancja leczenia była powodem przerwania terapii tylko u 1 pacjenta. Również w tym badaniu obserwowano zaskakująco wysoką efektywność przeciwciała antyPD-1. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 53%, w tym u 3 chorych uzyskano CR (20%), a u kolejnych 5 PR (33%) [16].

Skuteczność przeciwciał antyPD-1 w terapii nawrotowego/opornego HL otwiera nowe możliwości leczenia tej niewielkiej, ale niekorzystnej rokowniczo grupy chorych. Niezwykle ciekawym i obiecującym kierunkiem byłoby zastosowanie leczenia skojarzonego nowymi przeciwciałami antyCD30 i antyPD-1, co w przyszłości pozwoliłoby uniknąć toksyczności związanej z chemioterapią bez szkody dla efektywności przeciwnowotworowej.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2014;25(Suppl 3). iii70-iii75.
- [2] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with ABMT in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341:1051-1054.
- [3] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-2071.
- [4] Morschauer F, Brice P, Ferme C, et al. Risk adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980-5987.
- [5] Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317.
- [6] Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189.
- [7] Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2013;122:4382.
- [8] Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, et al. The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2014;124:673.
- [9] Theurich S, Malcher J, Wennhold K, et al. CD30-Targeted Therapy with Brentuximab Vedotin Combined with Donor Lymphocyte Infusions Induce Sustained Clinical Remissions and Tumor Specific Immunity in a Series of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2012;120:4213.
- [10] Onishi M, Holmberg L, Shustov AR, et al. Brentuximab Vedotin Administered To Platinum-Refractory Transplant Naïve Hodgkin Lymphoma Patients Can Increase The Proportion Achieving FDG-PET Negative Status. *Blood* 2013;122:2106.
- [11] Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF, et al. FDG-PET Adapted Sequential Therapy With Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant For Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2013;122:2099.
- [12] Chen RW, Palmer J, Martin P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT. *Blood* 2014;124:501.
- [13] LaCasce A, Bociek RG, Matous J, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. *Blood* 2014;124:293.
- [14] Gandhi M, Evens AM, Fenske TS, et al. Pancreatitis In Patients Treated With Brentuximab Vedotin: A Previously Unrecognized Serious Adverse Event. *Blood* 2013;122:4380.
- [15] 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;372:311-319.
- [16] Moskowitz CH, Ribrag V, Michot JM, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). *Blood* 2014;124:290.