

Skuteczność brentuksymabu vedotin w czwartej linii leczenia chorego na pierwotnie opornego chłoniaka Hodgkina

Efficacy of brentuximab vedotin in the fourth-line treatment of primary resistant Hodgkin lymphoma

Beata Kania-Zembaczyńska

Oddział Onkologiczny i Hematoonkologiczny, Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, Bielsko-Biała

Streszczenie

Pacjenci z nawrotowym lub pierwotnie opornym chłoniakiem Hodgkina (HL), którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) cechują się złym rokowaniem. Zastosowanie nowych leków, takich jak brentuksymab vedotin, przeciwciał anty-PD-L1 umożliwia uzyskanie remisji i trwałych odpowiedzi w tej trudnej do leczenia grupie chorych. Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała anty-CD30 i auristatyny E. Lek został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) w 2018 roku do leczenia chorych z nawrotowym lub opornym HL. W Polsce lek ten jest dostępny w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia u pacjentów po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej lub po co najmniej dwóch liniach chemioterapii, gdy auto-HSCT nie stanowi opcji leczenia. Opisany przypadek ilustruje skuteczność brentuksymabu vedotin w czwartej linii leczenia pierwotnie opornego HL.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, chemioterapia wysokodawkowana, brentuksymab vedotin
Hematologia 2019; 10, supl. C: C26–C29

Abstract

Patients with relapsed or primary resistant Hodgkin lymphoma (HL) who do not qualify for high-dose chemotherapy with a transplant of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) have poor prognosis. The use of new drugs such as brentuximab vedotin, anti-PD-L1 antibodies enables remission and sustained response in this difficult to treat group of patients. Brentuximab vedotin is a conjugate of anti-CD30 and auristatin E antibodies. The drug was registered by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) in 2012 to treat patients with recurrent or resistant HL. In Poland, this drug is available in the National Health Fund drug program for patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation or after at least two lines of chemotherapy, when auto-HSCT is not a valid treatment option. This case illustrates the effectiveness of brentuximab vedotin in the fourth line of primary resistant HL treatment.

Key words: Hodgkin lymphoma, high-dose chemotherapy, brentuximab vedotin
Hematologia 2019; 10, supl. C: C26–C29

Adres do korespondencji: Beata Kania-Zembaczyńska, Oddział Onkologiczny i Hematoonkologiczny, Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski, ul. Wyzwolenia 18, 43–382 Bielsko-Biała, e-mail: bzembaczynska@gmail.com

Wprowadzenie

Częstość zachorowań na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) wynosi 2–3/100 tys. na rok. Choroba najczęściej występuje u młodych chorych — w 3. dekadzie życia, drugi szczyt zachorowań występuje w 5. dekadzie [1].

Większość chorych po zastosowaniu leczenia pierwszej linii udaje się trwale wyleczyć. Jednak u 10–25% chorych dochodzi do nawrotu choroby. Do niekorzystnych czynników rokowniczych, niezależnych od Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPS, *International Prognostic Score*), należy dodatni wynik badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) po 2 cyklach chemioterapii [1–3]. Według EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) do niekorzystnych czynników zalicza się obecność jednej lub większej liczby z następujących cech: wiek ponad 50 lat, obecność masywnej zmiany w śródpiersiu, przyspieszone opadanie krwinek (OB, odczyn Biernackiego) ponad 50 mm/h lub ponad 30 mm/h u chorych z objawami B, zajęcie ponad czterech grup węzłów chłonnych [1].

Zastosowanie chemioterapii drugiej linii, a następnie przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), pozostaje standardem leczenia i pozwala na uzyskanie długotrwałych remisji w około 50% przypadków. Rokowanie u osób, u których nastąpił nawrót/progresja choroby po auto-HSCT, jest niekorzystne, a mediana przeżycia nie przekracza 2–3 lat [1, 4].

Zastosowanie nowych leków, takich jak bren-tuksymab vedotin, przeciwciał przeciw ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed death-ligand 1*), stwarza szansę przełamania oporności i uzyskania trwałych remisji u pacjentów z opornym/nawrotowym HL [5].

Opis przypadku

Opisany przypadek dotyczy 31-letniej chorej z rozpoznaniem w grudniu 2014 roku HL. Pierwszymi objawami były kaszel, duszność, osłabienie i ból w klatce piersiowej. Z powodu podejrzenia zapalenia płuc i opłucnej chora została przyjęta na Oddział Pulmonologii Centrum Chorób Płuc w Bystrzej, a następnie przekazana na tamtejszy oddział torakochirurgii w celu przeprowadzenia diagnostyki operacyjnej guza górnego śródpiersia opisanego

w badaniu CT klatki piersiowej. Na podstawie biopsji chirurgicznej węzła chłonnego lewej okolicy nadobojczykowej rozpoznano klasyczny HL typu stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*) 2A.

W badaniu PET/CT z 17 grudnia 2014 roku opisano aktywne ogniska chłoniaka po obu stronach przepony z masywnym zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia tworzących guz o wymiarach 17 × 130 × 80 mm. W badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) była prawidłowa, stwierdzono obecność płynu do poziomu 6. żebra w prawej jamie opłucnowej. Na podstawie wykonanych badań diagnostycznych ustalono stopień zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*) jako IIIXB, IPS 2/7.

Pacjentkę zakwalifikowano do radykalnej chemioterapii według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). W okresie od 22 grudnia 2014 roku do 1 czerwca 2015 roku podano 6 cykli chemioterapii. W badaniu PET/CT wykonanym po 2 cyklach leczenia opisano cechy niepełnej regresji metabolicznej zmian opisywanych w śródpiersiu i nadal aktywny metabolicznie proces rozrostowy według kryteriów Deauville (4 pkt.). Pozostałe zmiany opisywane w badaniu wyjściowym uległy natomiast całkowitej regresji metabolicznej.

Badanie PET wykonane po zakończonej chemioterapii wykazało mierne pobudzenie metaboliczne w topografii nieregularnej masy w śródpiersiu (*standaryzowana wartość wychwytu* [SUV, *standarized uptake value*] 2,3). Między 6 a 28 sierpnia 2015 roku przeprowadzono radykalną radioterapię węzłów chłonnych śródpiersia i lewych nadobojczykowych Df dawką 2 Gy do Dc dawką 26 Gy/g w 13 frakcjach oraz na zmiany resztkowe Df dawką 2 Gy do Dc dawką 6 Gy/g w 3 frakcjach (Dc dawką 32 Gy/g w 16 frakcjach).

Chora pozostawała pod obserwacją w poradni onkologicznej. W lutym 2016 roku w badaniu PET/CT potwierdzono wznowę w obrębie śródpiersia z rozsiewem do płuc 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Na konsylium przeszczepowym chorą zakwalifikowano do chemioterapii drugiej linii, a następnie wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT. Jednocześnie, ze względu na pierwotną oporność, chorą i rodzeństwo skierowano na badanie zgodności w zakresie układu HLA. Nie potwierdzono zgodności u rodzeństwa. 13 marca 2016 roku wykonano procedurę krioprezewacji oocytów.

W drugiej linii leczenia zastosowano schemat IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina); chora otrzymała 4 cykle (16.03–25.05.2016 r.). W trakcie leczenia w polu po napromienianiu wystąpił odczyn

zapalny w okolicy naświetlonych pól radioterapii (*recall phenomenon*). Procedurę auto-HSCT zaplanowano na czerwiec 2016 roku, jednak leczenie mobilizujące odroczono z powodu progresji choroby w węzle chłonny w okolicy łuku aorty (PET/CT z 20.06.2016 r.).

Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii trzeciej linii według protokołu BDG (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon); po podaniu 2 cykli leczenia wystąpiła progresja kliniczna — duszność i kaszel z towarzyszącymi objawami ogólnymi. W badaniu CT klatki piersiowej powiększył się naciek śródpiersia z przejściem na prawe płuco oraz dodatkowo pojawiły się węzły chłonne we wnęce lewego płuca.

Chorą zakwalifikowano do leczenia w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za pomocą brentuksymabu vedotin (BV). Jednocześnie rozpoczęto procedurę doboru dawcy niespokrewnionego. W okresie od 15 września 2016 roku do 13 kwietnia 2017 roku u pacjentki wykonano 9 podań BV. W badaniu PET/CT wykonanym w marcu 2017 roku opisano całkowitą remisję metaboliczną (CMR, *complete metabolic remission*). 6 maja 2017 roku przeprowadzono procedurę allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego po leczeniu kondycjonującym zgodnie ze schematem BEAM w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii w Gliwicach. Pacjentka pozostaje w CR pod kontrolą ośrodka transplantacyjnego.

Dyskusja

Planując leczenie indukujące remisję HL, bierze się pod uwagę stopień zaawansowania choroby i czynniki ryzyka, stan ogólny i wiek pacjenta. W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię oraz, w przypadku zmian przetrwałych po chemioterapii, radioterapię [5]. Duże znaczenie rokownicze ma wynik badania PET/CT po 2 cyklach chemioterapii. Zgodnie z zaleceniami ESMO (*European Society for Medical Oncology*) w przypadku dodatniego wyniku PET/CT po 2 cyklach ABVD u pacjentów poniżej 60. roku życia można rozważyć intensyfikację leczenia zgodnie ze schematem BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych (BEACOPPesc, BEACOPP *escalated*) [2, 4, 6].

W badaniach randomizowanych wykazano wydłużenie przeżycia w 5-letniego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) po zastosowaniu BEACOPPesc w porównaniu z ABVD, jednak takie postępowanie jest obciążone wyższym ryzy-

kiem toksyczności hematologicznych, wystąpienia wtórnych nowotworów (ostrej białaczki szpikowej [AML, *acute myeloid leukemia*], zespołów mielodysplastycznych [MDS, *myelodysplastic syndromes*]) oraz bezpłodności. Powikłania te należy mieć na uwadze dlatego, że większość leczonych pacjentów to osoby młode.

Intensywność leczenia pierwszej linii ma znaczenie w przypadku wystąpienia nawrotu i konieczności zastosowania chemioterapii drugiej linii i konsolidacji leczenia auto-HSCT. Trudniej jest uzyskać odpowiedź na leczenie w przypadku wcześniejszego leczenia według schematu BEACOPPesc. W randomizowanym badaniu włoskim porównano leczenie pierwszej linii zgodnie ze schematami ABVD i BEACOPPesc oraz skuteczność chemioterapii ratunkowej w przypadku wznowy i nie wykazano różnic OS między protokołami [4, 5].

Pacjenci z pierwotnie opornym lub nawrotowym HL stanowią niewielki odsetek chorych, około 25%. Pierwotna oporność częściej dotyczy osób z zaawansowaną chorobą, zmianą *bulky* w śródpiersiu oraz wartościami ponad 2 według IPS. Uzyskanie negatywnego wyniku PET/CT przed wysokodawkowaną chemioterapią z auto-HSCT przekłada się na odległe wyniki leczenia. U opisanego pacjenta nie udało się uzyskać trwałej remisji choroby po chemioterapii drugiej linii. Opcja leczenia, jaką jest allo-HSCT, dotyczy pacjentów po niepowodzeniu auto-HSCT i powinno być rozważone w grupie młodych osób z wykazaną chemiowrażliwością i w dobrym stanie ogólnym.

Brentuksymab vedotin to koniugat przeciwciała anti-CD 30 i auristatyny E. Lek ten zarejestrowano do leczenia chorych z nawrotowym lub opornym HL po auto-HSCT lub po co najmniej dwóch liniach leczenia na podstawie wyników badania II fazy SG035-0003. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu BV w tej grupie chorych wynosił 75%, a całkowitych remisji — 34%. W badaniu prospektywnym IV fazy (NCT01990534) wykazano, że zastosowanie BV w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym HL niekwalifikujących się do auto-HSCT pozwala na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 50% pacjentów, całkowitej remisji (CR) — u 12%, a 47% pacjentów zakwalifikowano do konsolidacji auto-HSCT [4, 5, 7]. W opisanym przypadku w wyniku zastosowania BV uzyskano CR i możliwe było zakwalifikowanie chorej do allo-HSCT. Leczenie BV zwykle jest dobrze tolerowane. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, neuropatia czuciowa, nudności, osłabienie i biegunka.

W badaniu AETHERA (*Phase 3 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients at high risk of residual hodgkin lymphoma following stem cell transplant*) polineuropatia czuciowa wystąpiła u 56%, a neutropenia — u 35% chorych. Polineuropatia jest w większości przypadków odwracalna [5].

Wnioski

Zastosowanie BV u chorych z nawrotowym lub pierwotnie opornym HL niekwalifikujących się do auto-HSCT umożliwia uzyskanie odpowiedzi u połowy chorych i może stanowić leczenie pomocowe auto-HSCT i/lub allo-HSCT, jak w opisanym przypadku. U chorej po 11 podaniach BV uzyskano CR potwierdzoną w badaniu PET/CT. Lek wykazuje skuteczność przy akceptowanym profilu toksyczności. W trakcie leczenia występują najczęściej powikłania hematologiczne i neurotoksyczność obwodowa.

Piśmiennictwo

1. Wróbel T. 6.19. Chłoniak Hodgkina. W: Robak T, Warzocha K. ed. Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016: 1079–1190.
2. Zaucha JM. Optymalizacja i indywidualizacja leczenia chłoniaka Hodgkina z wykorzystaniem wczesnego badania PET. Hematologia. 2011; 1: 15–22.
3. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* . 2007; 25(24): 3746–3752, doi: [10.1200/JCO.2007.11.6525](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.6525), indexed in Pubmed: [17646666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17646666/).
4. Paszkiewicz-Kozik E, Walewski J. Hodgkin lymphoma — closer to failure-free treatment. *Oncol Clin Pract*. 2015; 11(4): 199–210.
5. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol*. 2018; 183(3): 400–410, doi: [10.1111/bjh.15539](https://doi.org/10.1111/bjh.15539), indexed in Pubmed: [30168134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168134/).
6. Avigdor A, Bulvik S, Levi I, et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2010; 21(1): 126–132, doi: [10.1093/annonc/mdp271](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp271), indexed in Pubmed: [19608615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608615/).
7. Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014; 164(1): 39–52, doi: [10.1111/bjh.12582](https://doi.org/10.1111/bjh.12582), indexed in Pubmed: [24117159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117159/).