

Długotrwałe odpowiedzi na leczenie brentuksymabem vedotin u chorych na chłoniaka Hodgkina

Long-term response on brentuximab vedotin therapy in patients with Hodgkin lymphoma

Andrzej Pluta, Justyna Gil, Jacek Krzanowski, Sławomir Radwański

Oddział Hematologii Onkologicznej z Kliniką Pododdziałem Przeszczepiania Szpiku,
Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

Streszczenie

Postępy w leczeniu chłoniaka Hodgkina (HL) dokonały się dzięki wprowadzeniu nowych metod diagnostycznych, udoskonaleniu klasyfikacji, stratyfikacji leczenia oraz wprowadzeniu nowych leków. Mimo tego niektórzy pacjenci sprawiają trudności diagnostyczne i lecznicze. Wielu chorych na HL wymaga wszechstronnej diagnostyki z zastosowaniem najnowszych metod diagnostycznych, które wymagają interpretacji w kontekście danych klinicznych. Celem pracy jest przedstawienie procesu diagnostyki i leczenia 2 młodych chorych na HL, pierwotnie opornych na kilka linii leczenia, po których nie udało się uzyskać remisji choroby. U obu chorych uzyskano odpowiedź po zastosowaniu leczenia brentuksymabem vedotin.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina (HL), brentuksymab vedotin (BV) przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych macierzystych komórek

Hematologia 2019; 10, supl. C: C17–C20

Abstract

Progress in Hodgkin lymphoma (HL) treatment has been achieved due to introduction of new diagnostic methods, disease staging, and new therapy implementations. In spite of it, some patients are challenging in diagnostic and therapeutic process. The topic will provide a brief review of 2 young patients with HL who failed to achieve remission following few therapeutic treatment lines. Both of them response has been achieved when brentuximab vedotin was used. Many patients requires up to date new diagnostic methods implementation. Their interpretation is possible only in the context of clinical data.

Key words: Hodgkin lymphoma (HL), brentuximab vedotin (BV), autologous hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2019; 10, supl. C: C17–C20

Adres do korespondencji: Andrzej Pluta, Oddział Hematologii Onkologicznej z Kliniką Pododdziałem Przeszczepiania Szpiku, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie, ul. ks. Bielańskiego 18, 36–200 Brzozów, e-mail: plutaand@gmail.com

Opisy przypadków

Opis przypadku 1.

Chorą w wieku lat 33 skierowano na oddział Hematologii Onkologicznej z klinicznym Oddziałem Przeszczepiania Szpiku w Szpitalu Specjalistycznym w Brzozowie z powodu powiększenia węzłów chłonnych oraz wystąpienia objawów ogólnych (gorączka, znaczące zmniejszenie masy ciała, świąd skóry). W badaniu przedmiotowym, poza limfadenopatią okolicy szyjnej i nadobojczykowej, nie stwierdzono istotnych odchyśleń od stanu prawidłowego. W pierwszym badaniu histopatologicznym węzła chłonnego lewej okolicy nadobojczykowej dokonano rozpoznania chłoniaka anaplastycznego ALK⁻. Badania cytologiczne szpiku oraz badanie trepanobiopcyjne nie wykazały nacieczenia szpiku przez chłoniaka. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono: dużą masę śródpiersia wielkości 11,5 × 5,4 cm oraz obustronnie powiększone węzły chłonne szyi o średnicy około 2 cm. Poniżej przepony nie uwidoczono zmian. Ze względu na dużą masę guza śródpiersia i młody wiek, mimo wątpliwości diagnostycznych, chora otrzymała w lipcu 2015 roku w leczeniu jeden kurs DA-EPOCH-R (*dose-adjusted etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab*), z dobrą tolerancją. Po rekonsultacji preparatu w akademickim ośrodku referencyjnym rozpoznano klasyczną postać HL, typ trudny do zróznicowania między postacią mieszanokomórkową (MC, *mixed cellularity*) a postacią ubogą w limfocyty (LD, *lymphocytic depletion*). W badaniu immunohistochemicznym wykazano CD15+, CD30+, PAX5+, z koekspresją CD20 oraz BCL2 i dodatni wynik testu na obecność wirusa Epsteina-Bárr (EBV+, *Epstein-Bárr virus-positive*). Nie wykonano badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) przed leczeniem ze względu na podaną chemioterapię i długi okres oczekiwania na badanie. Pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, 1 według ECOG (*Eastern Collaborative Oncology Group*), w stadium choroby IIBX, z Międzynarodowym Wskaźnikiem Progностycznym (IPS, *International Prognostic Score*) wynoszącym 2.

Biorąc pod uwagę młody wiek oraz aktywną postać choroby, pacjentka otrzymała 3 kursy leczenia według schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych (BEACOPP_{esc}, BEACOPP *escalated*) (sierpień–wrzesień 2015 r.). Chemioterapia była powikłana głęboką pancytopenią oraz infekcją. W związku

z tym po podaniu 3 kursów leczenia ograniczono do standardowych dawek schematu BEACOPP. W badaniu PET wykonanym we wrześniu 2015 roku stwierdzono aktywną chorobę niepowiększonych węzłów chłonnych szyi (SUV [*standardized uptake value*] 6,5). W śródpiersiu utrzymywała się też masa węzłowa o wymiarach 8,5 × 3,0 cm (SUV 6,8). Ponadto stwierdzono obecność płynu w osierdziu, którego wcześniej nie obserwowano w CT.

Ze względu na brak remisji po leczeniu pierwszego rzutu chorej podano 3 kursy chemioterapii według protokołu DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) w należnych dawkach. Trzeci cykl potraktowano jako cykl mobilizujący do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych macierzystych komórek (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Skuteczna mobilizacja była możliwa po zastosowaniu preparatu *Plerixafor*[®], po 3 procesach aferezy (marzec 2016 r.).

W badaniu PET wykonanym po przeszczepieniu stwierdzono aktywny metabolicznie proces chorobowy z dużą masą guza w śródpiersiu (SUV do 8,9) oraz powiększeniem i cechami aktywności metabolicznej węzłów nadobojczykowych (SUV do 11,6). W związku z tym chora od maja do sierpnia 2016 roku otrzymała 4 kursy chemioterapii według schematu GBD (gemcytabina, bendamustyna, deksametazon).

W następnym badaniu PET stwierdzono progresję metaboliczną w badaniu PET, w śródpiersiu i okolicy nadobojczykowej. Wobec niepowodzenia zastosowanej terapii pacjentkę zakwalifikowano do programu leczenia za pomocą BV. Pacjentka otrzymała 11 kursów leczenia BV. Leczenie było dobrze tolerowane i podawane w należnych terminach. W badaniu PET z kwietnia 2018 roku śródpiersie okazało się wolne od cech aktywnej choroby, stwierdzono resztkową aktywność metaboliczną (SUV 3) w pojedynczych węzłach chłonnych szyi po prawej stronie. W maju 2017 roku po kondycjonowaniu BEAM (karmustyna [BCNU, *bis-chloroethylnitrosourea*], etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan)) u pacjentki wykonano auto-HSCT (5 mln kom./kg mc.), zebranych w marcu 2016 roku i przechowywanych przez ponad rok warunkach krioprezervacji. W sierpniu 2017 roku wykonano kolejne badanie PET-CT, w którym stwierdzono podwyższony metabolizm glukozy w drobnych węzłach chłonnych głębokich szyi (SUV 4). W ramach leczenia uzupełniającego chorą poddano napromienianiu zajętych miejsc węzłów chłonnych dawką 30 Gy w 15 frakcjach wiązką fotonów 4 i 6 MV.

W badaniu CT w styczniu 2018 roku nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych, w kwiet-

niu 2018 roku w badaniu PET-CT nie stwierdzono aktywnych zmian (CR). Obecnie w 1,5 roku po zakończeniu leczenia pozostaje w CR.

Opis przypadku 2.

Pacjent w wieku 34 lat we wrześniu 2014 roku został przyjęty na Oddział Hematologii Onkologicznej Szpitala Specjalistycznego w Brzozowie z powodu stwierdzonego na Oddziale Chorób Płuc w Lublinie guza prawego płuca. W CT klatki piersiowej stwierdzono patologiczną masę w śródpiersiu przednim o wielkości $10 \times 11 \times 6,5$ cm uciskającą na żyłę główną górną oraz powiększone, układające się w pakiety, węzły chłonne przedniego śródpiersia (w badaniu PET-CT SUV 6,5). W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego stwierdzono typ klasyczny HL typu stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*). Pacjenta zdiagnozowano jako stadium IIBX, ECOG 1, IPS 2.

Pacjent otrzymał 2 kursy chemioterapii BEACOPP_{esc}; w kontrolnym badaniu PET mimo regresji morfologicznej zmian utrzymywała się podwyższona aktywność metaboliczna w masie śródpiersia oraz rezydualnych węzłach chłonnych. W związku z tym podjęto decyzję o kontynuacji leczenia według dotychczasowego schematu. Leczenie było powikłane wstrząsem septycznym spowodowany infekcją *Pseudomonas aeruginosa* oraz biegunką spowodowaną infekcją *Clostridium difficile*. Po wyprowadzeniu chorego ze wstrząsu, wyleczeniu obu infekcji oraz poprawie stanu ogólnego w październiku 2014 roku na oddziale chirurgii klatki piersiowej wykonano mediastinoskopię z pobraniem materiału do badania histopatologicznego, w celu weryfikacji zmian w śródpiersiu.

W badaniu potwierdzono utkanie histopatologiczne typowe dla HL. W związku z tym kontynuowano chemioterapię, podając 5 kursów leczenia ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), oceniając, że chory nie dokończył leczenia pierwszej linii, zaś chory nie wyrażał zgody na bardziej intensywną chemioterapię.

Jednak wobec zwiększenia rozmiarów masy guza śródpiersia po tym leczeniu do $6,1 \times 2,3$ cm (SUV 5,21; 4 pkt. w skali Deauville), poprawy stanu ogólnego i akceptacji pacjenta zdecydowano o rozpoczęciu nowej linii leczenia jako przygotowanie do wysokodawkowanej chemioterapii wspartej auto-HSCT.

Podano dwa kursy DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), a następnie wobec utrzymującej się wysokiej aktywności metabolicznej w badaniu PET — 4 cykle BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon). Po tym leczeniu

w badaniu PET stwierdzono, że zmiana w śródpiersiu zmniejszyła się do $4,3 \times 2,3$ cm, jednak wykazywała aktywność metaboliczną (SUV 4,4). W styczniu 2016 roku chorego poddano radioterapii na obszar śródpiersia i węzłów chłonnych w dawce 36 Gy w 20 frakcjach. Jednak aktywne zmiany w śródpiersiu utrzymywały się ($4,9$ cm \times $2,0$ cm; SUV 5,3 w opisywanych zmianach).

Wobec niepowodzenia dotychczasowego leczenia pacjenta zakwalifikowano do leczenia BV — otrzymał 13 kursów leczenia. Terapia była dobrze tolerowana, przeprowadzana w zalecanych dawkach i terminach leczenia, nie obserwowano najczęściej opisywanych działań niepożądanych — neutropenii ani polineuropatii. Po leczeniu rozmiar masy śródpiersia pozostawał stabilny, utrzymywała się jednak aktywność metaboliczna w badaniu PET (SUV 5,5). W związku z dobrym stanem ogólnym chorego i brakiem innych (poza śródpiersiem) aktywnych zmian węzłowych w badaniu PET podjęto decyzję o ponownej weryfikacji histologicznej. Chorego skierowano na Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej w Zakopanem, gdzie wykonano ponowną mediastinoskopię w celu uzyskania materiału do weryfikacji histologicznej zmian w śródpiersiu. W materiale pobranym z guza nie stwierdzono utkania typowego dla HL, obecne były treść martwicza oraz zeszkliwiała tkanka włóknista. Pacjenta skonsultowano w Instytucie Onkologii w Warszawie, gdzie zaproponowano zaprzestanie leczenia. Po 2-letniej obserwacji chory pozostaje w całkowitej remisji potwierdzonej w badaniu CT, bez objawów choroby.

Omówienie

Leczenie chorych na HL jest wyzwaniem dla współczesnych hematologów. Choć można uzyskać długoletnie remisję u 80–90% leczonych, to leczenie to jest okupione wysokim odsetkiem działań niepożądanych [1]. Szczególnie trudno jest leczyć chorych pierwotnie opornych i z nawrotami.

Pacjentka z pierwszego opisu przypadku nie uzyskała remisji po 4 liniach leczenia oraz auto-HSCT. Sklasyfikowaną ją jako pierwotnie oporną na leczenie HL. Z jednej strony rokowanie chorych z HL, którzy nie odpowiedzieli na wysokodawkowaną chemioterapię z auto-HSCT jest szczególnie niekorzystne, ponieważ 71% poddanych takiemu leczeniu pacjentów umiera w ciągu roku, zaś 90% w ciągu 2 lat, mediana przeżycia wynosi tylko 1,3 roku [2]. Z drugiej strony wielu chorych w podeszłym wieku nie toleruje chemioterapii oraz nie kwalifikuje się do auto-HSCT. Wyniki badań Brockelmana i wsp. [3] dowodzą, że leczenie

BV jest możliwe do przeprowadzenia i skuteczne u chorych na HL również tych w podeszłym wieku. Leczenie BV wydłuża czas przeżycia chorych. W analizie Karuturi i wsp. [4] stwierdzono wydłużenie przeżycia chorych leczonych BV z 28 miesięcy w historycznej grupie kontrolnej do 91 miesięcy w grupie chorych leczonych BV. Na uwagę zasługują również doskonały profil bezpieczeństwa BV w porównaniu z klasyczną chemioterapią oraz brak wpływu na skuteczność mobilizacji w procesie przygotowywania chorych do auto-HSCT. Według niektórych poglądów, być może, u coraz większej grupy chorych leczenie będzie można ograniczyć do chemioterapii, immunoterapii i procedur przeszczepowych [5]. Analizy retrospektywne grupy francuskiej 240 chorych z opornym i nawrotowym HL wykazały, że mediana czasu trwania odpowiedzi na BV wynosiła 8,4 miesiąca w czasie mediany czasu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca. Z tego względu autorzy uważają, że — zważywszy na krótki czas odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie BV — leczenie wysokodawkowaną chemioterapią z auto-HSCT powinno się rozważyć tak szybko, jak to możliwe [6].

Podstawą leczenia zaawansowanych stadiów chorych na HL jest zazwyczaj chemioterapia, a radioterapię rezerwuje się do leczenia uzupełniającego. U drugiego opisanego chorego zastosowano chemioterapię BEACOPP_{esc} ze względu na młody wiek i dużą masę śródpiersia (stadium IIBX). Leczenie to wiąże się z większą odwracalną mielotoksycznością, większym odsetkiem chorych wykazujących wtórne nowotwory, bezpłodnością oraz częstym występowaniem poważnych powikłań infekcyjnych. Leczenie chorego było powikłane ciężkim wstrząsem septycznym.

Mimo podania 2 kolejnych cykli leczenia utrzymywała się duża aktywność metaboliczna zajętych grup węzłowych oraz śródpiersia. U pacjenta 2-krotnie przeprowadzono weryfikacje histologiczną, a po otrzymaniu wyniku drugiej weryfikacji histologicznej, która nie wykazała zmian typowych dla HL, chemioterapię przerwano. Pacjent pozostaje w CR w 1,5 roku po zakończeniu leczenia. Postępy leczenia (wprowadzenie przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych [allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*]) zaistniałe po 2000 roku nie przełożyły się na widoczne *plateau* przeżycia.

Na uwagę zasługuje konieczność krytycznego podejścia do uzyskanych wyników badania PET, które w kontekście badań biopsyjnych okazały się fałszywie dodatnie. W badaniu Adamsa i Kwee [7] odsetek fałszywie dodatnich wyników badań PET-CT po zakończeniu chemioterapii HL pozostawał w przedziale od 4,7 do 64,5%. W ogromnej większości były one rezultatem zmian zapalnych [7]. Interpretacja wyników badania PET po zakończeniu leczenia chorych na HL jest nadal przedmiotem wielu badań. Dlatego weryfikacja histologiczna, zalecana zazwyczaj u chorych we wczesnych etapach leczenia, jest niekiedy bezcenna u niektórych pacjentów w późnych etapach terapii.

Piśmiennictwo

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Working Group, ESMO Guidelines Working Group, ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 4): v168–v171, doi: [10.1093/annonc/mdq181](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq181), indexed in Pubmed: [20555072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20555072/).
2. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(11): 2531–2533, doi: [10.3109/10428194.2013.798868](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.798868), indexed in Pubmed: [23617324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617324/).
3. Bröckelmann PJ, Zagadailov EA, Corman SL, et al. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are ineligible for autologous stem cell transplant: a Germany and United Kingdom retrospective study. *Eur J Haematol*. 2017; 99(6): 553–558, doi: [10.1111/ejh.12973](https://doi.org/10.1111/ejh.12973), indexed in Pubmed: [28949403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949403/).
4. Karuturi MS, Aral S, Chen RW, et al. Overall survival benefit for patients with relapsed Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2012; 120: 3701.
5. Sweetenham J. Recent consideration in the management of Hodgkin lymphoma: O&A. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015; 13(Suppl 1): 16–17.
6. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*. 2016; 101(4): 466–473, doi: [10.3324/haematol.2015.134213](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.134213), indexed in Pubmed: [26768687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768687/).
7. Adams HJA, Kwee TC. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2016; 85(11): 1963–1970, doi: [10.1016/j.ejrad.2016.08.011](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.08.011), indexed in Pubmed: [27776647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776647/).