

# SúčasnÉ možnosti biologickÉj liečby pri relabujúcom/refraktérnom klasickom Hodgkinovom lymfóme – kazuistika

MUDr. Juraj Chudej, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Juraj Sokol, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Matej Hrnčár<sup>2</sup>, MUDr. Eva Mikušková<sup>3</sup>, MUDr. Andrej Rosík<sup>4</sup>, MUDr. Ľubica Váleková, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie JFL UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Onkologická klinika, FN sP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

<sup>3</sup>Klinika onkohematológie, Oddelenie onkohematológie II, NOÚ, Bratislava

<sup>4</sup>Onkologické oddelenie FN, Trenčín

**Úvod:** Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL) sa radí medzi B-bunkové malignity. Najčastejšie postihuje mladých dospelých. Viac ako 80 % pacientov s cHL dosiahne dlhodobú remisiu už po prvej línii liečby, ktorá je tvorená polychemoterapiou a/alebo rádioterapiou. Okrem toho približne 50 % pacientov s recidívou dosiahne dlhodobú remisiu po záchranej vysokodávkovanej chemoterapii s následnou autológou transplantáciou kmeňovými bunkami. Avšak pacienti po viacnásobných recidívach často končia na paliatívnej liečbe.

**Cieľ:** V práci prezentujeme teoretické a praktické poznatky z oblasti starostlivosti o pacienta s refraktérnym cHL.

**Kazuistika:** Naša kazuistika opisuje prípad 67-ročnej ženy s primárne refraktérnym cHL, ktorá bola liečená v tretej línii s monoklonovou protilátkou (brentuximab vedotín). PET/CT potvrdilo rýchle dosiahnutie kompletnej remisie.

**Výsledky:** Aj keď trvanie remisie je potrebné ďalej sledovať, tento príklad poukazuje na vynikajúcu účinnosť brentuximabu vedotínu v terapii primárne refraktérneho cHL.

**Záver:** Konjugát anti-CD30 monoklonovej protilátky s názvom brentuximab vedotín je sľubným liekom u pacientov s refraktérnym/relabujúcim cHL. Zároveň sa skúma aj možnosť zaradiť ho do prvej línie liečby.

**Kľúčové slová:** brentuximab vedotín, klasický Hodgkinov lymfóm, monoklonová protilátka.

## The current status of biological therapy for relapsed/refractory classical hodgkin lymphoma – a case report

**Background:** Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is a B cell-derived lymphoid malignancy most often affecting young adults. More than 80 % of HL patients achieve long-term remission after appropriate first-line treatment consisting of multiagent chemotherapy and/or radiotherapy. In addition, approximately 50 % of patients with disease recurrence remain relapse-free after salvage therapy with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. However, patients with multiple relapses are mostly in a palliative situation, and novel drugs for this patient group are needed.

**Purpose:** We present theoretical and practical knowledge in the health care of patients with refractory cHL.

**Case report:** Our case report describes a 67-year-old female with primary refractory cHL. She was treated with monoclonal antibody (brentuximab vedotin) as third-line treatment. PET/CT imaging confirmed a rapid complete remission.

**Results:** Although durability of the remission needs further observation, this case illustrates the excellent efficacy of brentuximab vedotin in primary refractory Hodgkin lymphoma.

**Conclusion:** Anti CD30 antibody-drug conjugate, brentuximab vedotin, is a promising drug for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma, and is also explored to be incorporated into first line therapy.

**Key words:** brentuximab vedotin, classical Hodgkin lymphoma, monoclonal antibody.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(2): 121–123

## Úvod

Hodgkinove lymfómy (HL) tvoria skupinu dvoch rozdielných klinických jednotiek – klasických Hodgkinových lymfómov (cHL, predstavuje 95 % HL) a nodulárneho Hodgkinovho lymfómu bohatého na lymfocyty (NLPHL, predstavuje 5 % HL). Tvoria približne 20 – 30 % všetkých malígnych lymfómov. Spoločným znakom HL je menšinový podiel nádorových buniek (Hodgkin a Reed-Sternbergovej bunky, HRS bunky) na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek. Ako prvý opísal toto ochore-

nie Thomas Hodgkin v roku 1832 u pacientov so zväčšenými lymfatickými uzlinami (LU) a slezinou. Incidencia HL je 2 – 3/100 000 obyvateľov za rok. Typický je dvojrcholový výskyt ochorenia s maximom v tretej dekáde a s druhým vzostupom incidencie po 60. roku života. Incidencia HL verzus non-Hodgkinov lymfómov je 1 : 5. Najčastejším klinickým príznakom HL je zväčšenie LU, ktoré sú nebolestivé, tuhšie na pohmat a niekedy splyvajúce do väčších paketov. Infiltrácia kostnej drene je v čase diagnózy prítomná približne len v 10 %. Okrem lokálnych príznakov môžu byť prítomné aj

celkové príznaky (zvýšená teplota, nočné potenie a chudnutie, tzv. B-symptomatológia). Stratégia liečby HL závisí od štádia ochorenia a od prítomnosti rizikových faktorov. V liečbe sa uplatňuje polychemoterapia v kombinácii s rádioterapiou. HL sú ochorenia potenciálne vyliečiteľné a ich kurabilita sa pohybuje v rozmedzí 75 – 80 % (1 – 4).

## CD30 ako cieľový antigén

CD30 je membránovým glykoproteínom. Patrí do rodiny receptorov pre tumor nekrotizujúci faktor (TNF). Cytoplazmatická domé-

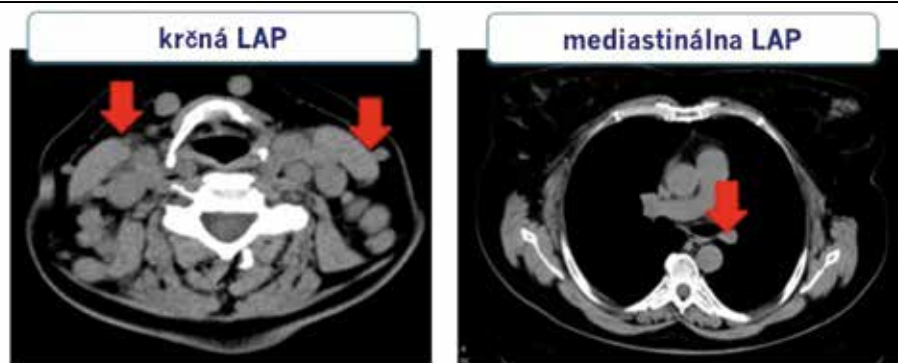
na CD30 interaguje s rodinou TNF receptora asociovaného faktora (TRAF). Táto doména je schopná indukovať apoptózu c-JunN-terminálnej kinázy (JNK). Tiež sprostredkúva aktiváciu buniek prostredníctvom nukleárneho faktora  $\kappa$ -B (5, 6). Ligandom pre CD30 je CD30L (CD153) a CD40. CD30L je štrukturálne homológný s TNF- $\alpha$  a TNF- $\beta$ . Signálne dráhy aktivované prostredníctvom CD30 podporujú bunkovú proliferáciu a prežívanie, ale môžu vyvolať aj antiproliferačnú odpoveď a spustiť apoptózu (7). Za fyziologických podmienok nie je vo väčšine ľudských tkanív CD30 exprimovaný. Expresia prebieha len na tymocytoch počas vývoja týmusu, prítomný je aj na pankreatických exokrinných bunkách a na bunkách decidui a endometria počas tehotenstva. CD30 môže byť prechodne exprimovaný na aktivovaných T-lymfocytoch (8). CD30 je v značnej miere zastúpený na Reed-Sternbergových bunkách (RSB) HL a na bunkách anaplastického veľkobunkového lymfómu (ALCL). CD30 bunková signalizácia pri malígných lymfómoch plní úlohu zachovania rastu a udržuje nádorové bunky pri živote (9, 10).

### Brentuximab vedotín

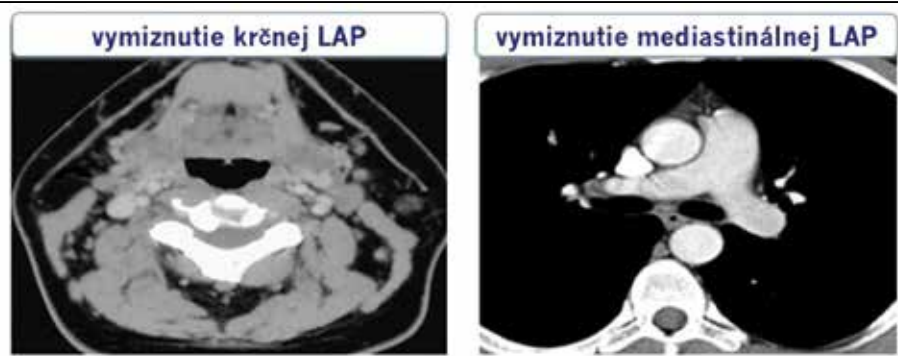
Po viacerých neúspešných pokusoch o vytvorenie anti-CD30 monoklonovej protilátky sa pozoruhodné výsledky dosiahli pri konjugáte brentuximab vedotín. Tento konjugát je zložený z anti-CD30 monoklonovej protilátky SGN30 (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1), ktorá sa kovalentne viaže na antimikrotubulárnu látku auristatín E (11). Prvotné štúdie boli realizované na CD30+ malignitách vrátane HL a ALCL. V štúdiu v klinickej fáze I bol brentuximab vedotín aplikovaný 45 pacientom s relabujúcim/refraktérnym HL alebo ALCL (12). Maximálne tolerovaná dávka (MTD) bola 1,8 mg/kg podávaná raz za tri týždne. Objektívna odpoveď na liečbu bola pozorovaná u 17 pacientov, z toho 11 pacientov dosiahli kompletnú remisiu. V druhej časti fázy I (eskalujúca časť štúdie) bol brentuximab vedotín podávaný raz týždenne (13). Pacienti dostávali intravenózne infúzie 1., 8. a 15. deň pri 28-dňovom cykle. MTD bola 1,2 mg/kg. Klinický benefit bol opäť viditeľný u väčšiny pacientov. U 85 % pacientov bola zaznamenaná regresia. Celková miera odpovedí bola 59 % (24 zo 44 pacientov). 34 % pacientov dosiahlo kompletnú remisiu.

Následne bola realizovaná kľúčová štúdia fázy II u pacientov s refraktérnym/relabujúcim HL, ktorý už absolvoval autológnu transplantáciu kmeňovými bunkami (14). Do štúdie bolo zaradených 102 pacientov. Brentuximab vedotín bol

**Obrázok 1.** Krčná a mediastinálna lymfadenopatia (LAP) v úvode liečby



**Obrázok 2.** Vymiznutie krčnej a mediastinálnej lymfadenopatie (LAP) po terapii brentuximab vedotínom



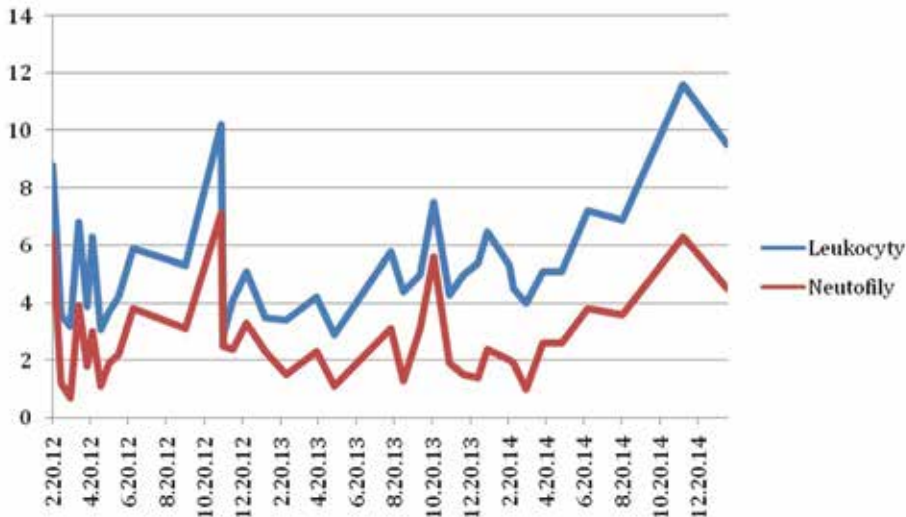
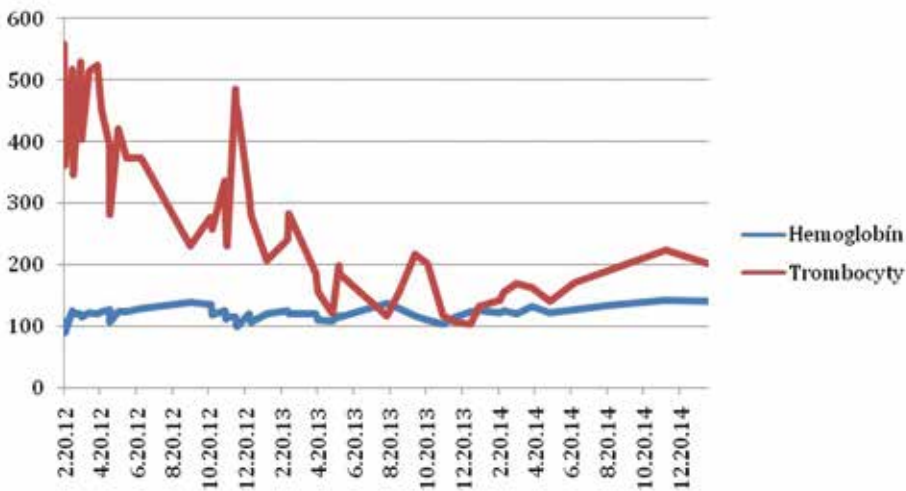
podávaný raz za tri týždne v dávke 1,8 mg/kg. Celková miera odpovedí bola 75 %, pričom kompletné remisie dosiahlo 34 % pacientov. Priemerné obdobie dosiahnutia objektívnej odpovede bolo 5,7 týždňa (teda už po dvoch cykloch liečby). Medián trvania odpovede u pacientov, ktorí dosiahli kompletnú odpoveď, bol 20,5 mesiaca. Druhá časť štúdie fázy II sa realizovala na 58 pacientoch s ALCL (15). Brentuximab vedotín bol opäť aplikovaný raz za tri týždne v dávke 1,8 mg/kg. Objektívnu odpoveď dosiahlo 86 % pacientov, z ktorých 57 % dosiahlo kompletnú remisiu. Medián trvania odpovede bol 12,6 mesiaca a medián trvania kompletných remisí bol 13,2 mesiaca.

Brentuximab vedotín sa typicky podáva ambulantne. Všeobecne je tento liek dobre tolerovaný. Medzi časté nežiaduce účinky patrí únava, neutropénia, nevoľnosť, hnačka, horúčka, vracanie, artralgia a alopecia. Väčšina z týchto nežiaducich účinkov je nízkeho stupňa a je dobre zvládnuteľná. Periférna neuropatia je klinicky najvýznamnejším nežiaducim účinkom (približne u 40 % pacientov). Asi v 10 % sa môže vyvinúť až stupeň 3. Jej rozvoj je závislý od dávky (kumulatívny charakter). U väčšiny pacientov sa rozvíja sensorická neuropatia. U časti z nich však dochádza aj k rozvoju periférnej motorickej neuropatie (11). Pľúcna toxicita bola pozorovaná v prípade podávania brentuximab vedotínu v kombinácii s chemoterapiou. Vo fáze I bol brentuximab

vedotín podávaný spolu s doxorubicínom, bleomycínom, vinblastínom a dakarbazínom (ABVD). Pľúcna toxicita bola zaznamenaná u 7 z 19 pacientov. Taktiež boli hlásené aj prípady vzniku progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie. K závažným nežiaducim účinkom patrí aj možnosť vzniku pankreatitídy (16).

### Kazuistika

67-ročná pacientka bola začiatkom roka 2012 hospitalizovaná na Klinike hematológie a transfuziológie Univerzitetnej nemocnice v Martine s cieľom začatia liečby cHL. Vo februári 2012 bola vyšetrená spádovým hematológom pre nález krčnej lymfadenopatie (LAP), prítomné nočné potenie a úbytok hmotnosti (približne 15 kg za posledných deväť mesiacov). Následne bola odoslaná na Otorinolaryngologickú kliniku s cieľom biopsie krčnej lymfatickej uzliny (LU). Na základe histológie bola stanovená diagnóza cHL, typ NS (nodulárna skleróza), CD30+. V úvode hospitalizácie realizujeme v rámci stagingu CT krku, hrudníka, abdomenu a trepanobiopsické vyšetrenie kostnej drene. Na CT náleze je opísaná výrazná krčná (obojsstranne zväčšené LU do 5 cm splývajúce do cca 18x8 cm paketov) mediastinálna LAP a paket LU v pravom pľúcnom hile (obrázok 1). Histologické vyšetrenie kostnej drene nepotvrdilo známky infiltrácie základným ochorením. Pri prijatí pacientka opisovala asi 9-mesačnú anamnézu rastu nebolestivých

**Obrázok 3.** Dynamika zmien krvného obrazu (leukocyty, neutrofilý x 10<sup>9</sup>/l)**Obrázok 4.** Dynamika zmien krvného obrazu počas hospitalizácie v Univerzitnej nemocnici Martin (hemoglobín v g/l, trombocyty x 10<sup>9</sup>/l)

„hrčí“ na krku obojstranne, udávala opakovane prítomnosť zvýšenej teploty do 37,5 °C, zvýšené potenie, hlavne v noci. Dyspeptické ťažkosti neguje. Ťažkosti s dýchaním nemala, námahu toleruje dobre. Opresie ani palpitácie nepociťovala. Občas mávala závraty. Dyzurické ťažkosti, pálenie ani rezanie pri močení neudáva. Dolné končatiny jej neopúchajú. Krvácavé prejavy na koži a slizniciach nepozorovala. Podľa zdravotnej dokumentácie absolvovala v roku 1995 laparoskopickú apendektómiu. Neužíva žiadnu chronickú medikamentóznú liečbu. Vzhľadom na základnú diagnózu rozsahu ochorenia (cHL, typ NS, CD30+, klinické štádium II. B (podľa AnnArbor klasifikácie), včasné štádium nepriaznivé (podľa EORTC/GELA terapeutické skupiny)) začíname vo februári 2012 prvú líniu liečby –chemoterapia podľa schémy ABVD. Do júla 2012 podané štyri kúry chemoterapie. Následne realizované restagingové CT krku a hrudníka s opisom pretrvávajúcej mediastinálnej LAP (v pravom pľúcnom hile regresia LAP z 44x40 mm na 24x18 mm).

Pacientka preto odoslaná na externú rádioterapiu na oblasť krčných lymfatických uzlín a pravého pľúcneho hila. Rádioterapia ukončená v septembri 2012. Po trojmesačnom odstupe od ukončenia rádioterapie plánovaná PET-CT. V tomto období však zaznamenávame progresiu krčnej LAP vľavo (paket LU 10x6 cm), preto v októbri 2012 podaná prvá kúra chemoterapie v rámci druhej línie liečby schémy DHAP (cisplatin, cytozínarabinozid a dexametazón). Do mája 2013 aplikovaných celkovo šesť kúr. II. línia liečby však bola opakovane komplikovaná postchemoterapeutickou neutropéniou ťažkého stupňa, trombocytopeniou a anémiou stredne ťažkého stupňa, rozvojom stomatitídy, odkladom liečby. Známky renálneho poškodenia neboli prítomné. Prechodne boli aplikované rastové faktory myelopoézy, erytropoézy a profylakticky kombinácia antibiotík s antimykotikami. V júni 2013 realizované kontrolné PET-CT s opisom progresie základného ochorenia v mediastíne a pľúcnych hiloch a hraničným nálezom na krku.

Vzhľadom na vek, komplikácie po predchádzajúcej liečbe, ako aj na odmietavý postoj pacientky k opakovanej hospitalizácii pre systémovú liečbu indikujeme terapiu anti-CD30+ monoklonovou protilátkou. Pacientka tak isto nebola vhodným kandidátom na autológnu transplantáciu periférnych kmeňových buniek. V auguste 2013 preto začíname tretiu líniu liečby brentuximab vedotínom (dávka 1,8 mg/kg = 150 mg/1 krát 21 dní). Pred podaním aplikujeme protialergickú prípravu v kombinácii kortikoid a antihistaminikum. Subjektívne liečbu tolerovala dobre, bez rozvoja cytokínovej reakcie a cytopénie. Po piatich kúrach realizujeme kontrolné PET-CT s opisom kompletnej metabolickej remisie ochorenia. Pacientke podaných celkovo deväť kúr (ukončená III. línia liečby). V auguste 2014 realizujeme kontrolné CT vyšetrenie, ktoré je bez známok LAP (obrázok 2). Stav hodnotíme ako kompletnú remisiu základného ochorenia. Dynamika zmien krvného obrazu je znázornená na obrázku 3 a 4.

## Záver

Napriek vysokej kurabilite HL, istý počet pacientov s relabovaným/refraktérnym ochorením nie je možné vyliečiť ani vysokodávkovanou chemorádioterapiou s autológnu transplantáciou krvotvorných buniek. Biologická liečba je dnes už realitou v terapii malígnych lymfómov. Z potenciálnych terčov na povrchu RSB sa ako najvýhodnejší zdá CD30 antigén (dostatočne silná expresia CD30 antigénu na povrchu RSB). Liečba brentuximab vedotínom je v súčasnom období štandardnou terapiou u pacientov s relabovaným/refraktérnym ALCL a aj u pacientov s relabovaným/refraktérnym HL po autológnej transplantácii kmeňovými bunkami alebo po dvoch líniách liečby. Tento liek sa teraz testuje v kombinácii so štandardnou chemoterapiou v prvej línii.

**Podakovanie:** Táto práca bola podporená projektom „Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskej vied“, ITMS kód projektu: 26110230067 spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

## Literatúra

1. Lymfómová skupina Slovenska. *Stratégia liečby malígnych lymfómov*. Druhé, doplnené a prepracované vydanie. Marec 2011.
2. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2835–2841.
3. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodg-

- kin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548–4554.
4. Qudus F, Armitage JO. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009;15(2):161–163.
5. Duckett CS, Gedrich RW, Gilfillan MC, et al. Induction of nuclear factor kappa B by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Mol Cell Biol*. 1997;17(3):1535–1542.
6. Lee SY, Park CG, Choi Y. T cell receptor-dependent cell death of T cell hybridomas mediated by the CD30 cytoplasmic domain in association with tumor necrosis factor receptor-associated factors. *J Exp Med*. 1996;183(2):669–674.
7. Gruss HJ, Boiani N, Williams DE, et al. Pleiotropic effects of the Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J Exp Med*. 2004;199(8):1041–1052.
8. Kashkar H, Haefs C, Shin H, et al. XIAP-mediated caspase inhibition in Hodgkin's lymphoma-derived B cells. *J Exp Med*. 2003;198(2):341–347.
9. Mir SS, Richter BW, Duckett CS. Differential effects of CD30 activation in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease cells. *Blood*. 2000;96(13):4307–4312.
10. Pizzolo G, Vinante F, Chilosi M, et al. CD30 antigen and cellular biology of Reed-Sternberg cells. *Blood*. 1994;84(11):3983–3984.
11. 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.
12. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812–1821.
13. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2012;18(1):248–255.
14. 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.
15. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190–2196.
16. Gandhi MD, Evens AM, Fenske TS, et al. Pancreatitis in patients treated with brentuximab vedotin: a previously unrecognized serious adverse event. *Blood*. 2014;123(18):2895–2897.

---

**MUDr. Juraj Chudej, PhD.**

Klinika hematológie  
a transfuziológie JFL UK  
Univerzitná nemocnica Martin  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
durochudej@pobox.sk

---