

Zastosowanie brentuksymabu wedotin w leczeniu odpornej postaci chłoniaka Hodgkina – opis przypadku

Brentuximab vedotin in the treatment of a patient with refractory Hodgkin lymphoma – case report

Mateusz Sikora¹, Bartosz Kopeć¹, Rafał Becht²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Oddziale Klinicznym Onkologii, Chemioterapii i Immunoterapii Nowotworów

² Oddział Kliniczny Onkologii, Chemioterapii i Immunoterapii Nowotworów

Streszczenie

Wstęp. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem układu chłonnego. Podstawową metodą terapeutyczną w chłoniaku Hodgkina jest leczenie systemowe. Brentuksymab wedotin (BV) jest przeciwciałem skierowanym przeciwko koreceptorowi CD30 skoniugowanym z aurystatyną E jednometylowaną. CD30 występuje na powierzchni komórek Reed-Sternberga. Lek ten stanowi opcję terapeutyczną w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaku Hodgkina. **Materiały i metody.** Przedstawiamy opis przypadku 38-letniego pacjenta, u którego zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina w czerwcu 2017 roku. Po zakończeniu pierwszej linii leczenia rozpoznano chemiooporność choroby. Drugą linię leczenia stanowiła chemioterapia BGD oraz wysokodawkowana chemioterapia wspomagana przeszczepieniem autologicznym hematopoetycznych komórek macierzystych, od którego jednak odstąpiono. W czerwcu 2018 podjęto decyzję o leczeniu brentuksymabem wedotin. **Wyniki.** Obecnie pacjent pozostaje w leczeniu z akceptowalną tolerancją. W badaniu kontrolnym PET-CT po ośmiu cyklach chemioterapii wykazano kompletną remisję metaboliczną. **Wnioski.** Możliwość zastosowania BV w grupie chorych z opornym/nawrotowym HL znacząco poprawiła u nich rokowanie, w porównaniu ze stosowaniem hdCHTCH wraz z konsolidacyjnym leczeniem przy pomocy autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. (*Farm Współ 2019; 12: 172-178*)

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, przeciwciało monoklonalne, antygen CD30

Summary

Background. Hodgkin lymphoma is a neoplasm of the lymphatic system. Brentuximab vedotin (BV) is an antibody which is aimed against CD30 coreceptor, conjugated with monomethyl auristatin E. CD30 occurs on a surface of Reed-Sternberg cells. Brentuximab vedotin is a therapeutic option in recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. **Materials and methods.** We present a case report of 38 years old patient, diagnosed with Hodgkin lymphoma in June 2017. After completing first line treatment, resistance to chemotherapy was diagnosed. Second line treatment was BGD and high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, which was suspended. In June 2018 it was decided to start treatment with brentuximab vedotin. **Results.** Currently the patient continues treatment with acceptable tolerance. In PET-CT after eight cycles of chemotherapy, complete metabolic remission was showed. **Conclusion.** In the group of patients with recurrent/resistant HL, BV has highly increased outcomes of the therapy in comparison with hdCHTCH and autologous stem cells transplantation. (*Farm Współ 2019; 12: 172-178*)

Keywords: Hodgkin lymphoma, monoclonal antibody, CD30 antigen

Wstęp

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin Lymphoma*; HL) jest rzadkim nowotworem. Udział HL w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi 0,5%. Rocznie notuje się około 70000 przypadków na całym świecie, z czego około 700 w Polsce. W polskiej

populacji pacjentów stwierdza się dwa szczyty wieku zachorowania: 20-35 rok życia oraz powyżej 55 roku życia. Częściej rozpoznawany jest u mężczyzn. Udział HL w zachorowaniach na nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce stanowi około 0,5%. Przeciętne 5-letnie w Polsce wynosi dla mężczyzn 77,8% a dla kobiet 82,7%.

W 2010 roku, w Polsce stwierdzono 189 zgonów spowodowanych HL, co stanowiło 0,2% wszystkich zgonów. Umieralność spowodowana przez HL u mężczyzn w Polsce wynosi $0,5/10^5$ i jest wyższa od średniej europejskiej – $0,4/10^5$, u kobiet współczynnik ten jest niższy w Polsce – $0,27/10^5$ niż średnia europejska – $0,3/10^5$ [1].

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych, rocznie diagnozowanych jest 8500 nowych przypadków HL oraz odnotowuje się 1050 zgonów z powodu HL. Choroba jest tam najczęściej diagnozowana wśród osób w wieku 20-34 lat (31,2% nowych przypadków). Najczęściej HL jest rozpoznawany w I (25% przypadków) i IV (34% przypadków) stopniu zaawansowania Ann Arbor. 5-letnie przeżycie w USA, w I stopniu zaawansowania wynosi 81,8%, w II 75,3%, w III 69,1%, a w IV 61,7% [2]. W Wielkiej Brytanii rocznie diagnozuje się 2110 nowych przypadków HL. Podobnie jak w Polsce, najczęściej obserwuje się tam występowanie choroby w wieku 20-24 lat oraz 75-79 lat. W Wielkiej Brytanii HL w większości przypadków jest rozpoznawany w I (24,4% przypadków) i w II (30,8% przypadków) stadium zaawansowania. W stadium I i II według Ann Arbor 5-letnie przeżycie wynosi > 90%, a w stadiach III i IV waha się w przedziale 75-90%. Przeżycie 10-cio letnie dla mężczyzn wynosi 79%, a dla kobiet 83% [3,4].

Czynnikami ryzyka zachorowania na chłoniaka Hodgkina są: zakażenia wirusowe (wirusem Epstein-Barr – EBV, wirusem ludzkiej białaczki z komórek T typu 1 i 2 – HTLV-1 i HTLV-2, ludzkim herpeswirusem typu 6 – HHV-6, ludzkim wirusem niedoboru odporności – HIV oraz cytomegalowirusem – CMV), promieniowanie jonizujące, przewlekła immunosupresja [5].

Etiologia HL jest nieznaną. Charakterystycznymi dla obrazu histopatologicznego są komórki Reed-Sternberga (RS). Wywodzą się one z limfocytów B, zlokalizowanych w centrach rozrodczych węzłów chłonnych. Nie zidentyfikowano charakterystycznych aberracji genetycznych dla HL. Produkowane przez komórki RS cytokiny takie jak interleukina-5 (IL-5 - Interleukin-5), IL-9, ligand-5 dla chemokiny z motywem C-C (CCL-5 - C-C motif chemokine ligand 5) powodują migrację, proliferację i ekspansję limfocytów, granulocytów, mastocytów i makrofagów. Komórki te, zwrótnie wydzielając CCL-3, CCL-4, CCL-8 doprowadzają do syntezy mediatorów zapalenia, indukcji sygnałów komórkowych utrzymujących komórki RS przy życiu, które w mechanizmie dodatniego

sprężenia zwrotnego napędzają syntezę cytokin odpowiedzialnych za migrację komórek układu immunologicznego [6]. W około 50% przypadków potwierdzana jest infekcja komórek RS przez wirusa EBV [7].

HL dzieli się, według klasyfikacji WHO z 2016 roku, na klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classic Hodgkin's lymphoma*; cHL) oraz chłoniak Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma*; NLPHL) w zależności od badania histopatologicznego, które wspierane metodami immunohistochemii (celem określenia immunofenotypu) jest podstawą rozpoznania. cHL obejmuje cztery podtypy histologiczne: stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma*; NSHL), postać mieszanokomórkową (ang. *mixed cellularity Hodgkin's lymphoma*; MCHL), postać z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocyte depleted Hodgkin's lymphoma*; LDHL) oraz bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte rich classic Hodgkin's lymphoma*; LRCHL). W 95% przypadków rozpoznaje się cHL. Wśród postaci klasycznych NSHL stanowi 60-80% przypadków, w 15-20% stwierdza się postać MCHL, LRCHL stanowi 5% przypadków, a LDHL występuje z częstością około 1% [8].

U pacjentów z rozpoznaniem HL przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego należy wykonać szereg badań obrazowych i laboratoryjnych celem właściwego określenia stadium zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej i zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej grupy rokowniczej. Dla oceny stopnia zaawansowania choroby wykorzystuje się czterostopniową skalę Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds, która uwzględnia ilość oraz rozmieszczenie zmian zajętych przez chłoniaka. Dodatkową ocenę uzyskujemy również poprzez wywiad dotyczący występowania objawów ogólnych choroby, do których zaliczamy: utratę masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$) przez ostatnie 2 tygodnie oraz zlewne poty nocne [9].

W celu określenia rokowania pacjentów z rozpoznaniem HL stosuje się Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (ang. *International Prognostic Score in Hodgkin Lymphoma*; IPS). Uwzględnia on siedem parametrów: płeć męska, stężenie hemoglobiny $< 10,5\text{ g/dL}$, stężenie albuminy $< 4\text{ g/dL}$, IV stopień według klasyfikacji Ann Arbor, wiek powyżej 45 roku życia, leukocytoza $\geq 15,000/\text{mm}^3$, limfocyty $< 600/\text{mm}^3$ lub ich odsetek stanowiący $< 8\%$ leukocytów. Obecność każdego z wymienionych parametrów pogarsza rokowanie [10].

Leczenie pacjentów z rozpoznaniem HL uzależnione jest od oceny stadium zaawansowania klinicznego nowotworu. Podstawową metodą terapeutyczną jest chemioterapia, a jako uzupełnienie stosuje się radioterapię okolic pierwotnie zajętych. Od wielu lat złotym standardem leczenia w pierwszej linii jest chemioterapia ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) [11]. U części pacjentów stosuje się leczenie BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyne, prednizon) oraz radioterapię [12].

Rokowanie w HL u większości pacjentów jest dobre, uzyskuje się wieloletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby u prawie 90% pacjentów. Przy terapii HL wyróżnia się trzy pojęcia w przypadku niepowodzenia leczenia – pierwotną oporność, wczesny nawrót oraz późny nawrót. Pierwotna oporność charakteryzuje się progresją w trakcie leczenia bądź do 3 miesięcy od jego zakończenia i/lub przetrwałym wychwytem FDG-PET > 3 punktów według skali 5-PS, w zgodności z obrazem tomografii komputerowej. Wczesny nawrót definiowany jest jako nawrót w okresie od 3-12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii a późny nawrót w okresie po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii [13].

W przypadku progresji lub nawrotu stosuje się chemioterapię drugiej linii, na przykład ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) lub GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna) [14,15].

Po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie II linii, pacjent poddawany jest procedurze wysokodawkowej chemioterapii (ang. *high dose chemotherapy*; hdCHTCH) wspomaganą przeszczepieniem autologicznym komórek macierzystych.

Oporna/nawrotowa postać HL dotyczy około 10-15% pacjentów. Możliwość zastosowania brentuksymabu wedotin w grupie chorych z opornym/nawrotowym HL znacząco poprawiła u nich rokowanie, w porównaniu ze stosowaniem hdCHTCH wraz z konsolidacyjnym leczeniem przy pomocy autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych [16].

W 2011 roku Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) zarejestrowała brentuksymab wedotin (ang. *brentuximab vedotin*; BV) do leczenia pacjentów z progresją HL po autologicznym przeszczepieniu szpiku (ang. *autologous peripheral blood stem cell transplantation*; autoPBST) lub u pacjentów, którzy nie mogą być poddani autoPBST i otrzymali wcześniej dwie linie chemioterapii.

BV może być także stosowany w terapii chłoniaka anaplastycznego z dużych limfocytów [17].

BV jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną działającą na mikrotubule. Lek powoduje wybiórczą apoptozę komórek z ekspresją CD30. W cHL ekspresja CD30 jest niezależna od stopnia zaawansowania choroby, wpływu terapii, autoPBST – jest stała, co przyczynia się do przełamania chemiooporności. Wiązanie się BV z CD30 powoduje internalizację kompleksu, rozkład w lizosomie, a następnie uwalnianie jednometylowanej aurystatyny E, co prowadzi do jej wiązania się z tubuliną i zatrzymania cyklu komórkowego [18].

Zalecany sposób dawkowania BV to 1,8 mg/kg, podawane we wlewie dożylnym trwającym pół godziny, w odstępach trzytygodniowych. Dawkę należy modyfikować przy współwystępujących zaburzeniach czynności nerek i wątroby (1,2 mg/kg). W przypadku neutropenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio liczba neutrofilów: < 1000-500/mm³, < 500/mm³) należy wstrzymać podanie BV do czasu zwiększenia się liczby neutrofilów, do co najmniej 2. stopnia (> 1000/mm³), a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce i schemacie. Przy pojawieniu się obwodowej neuropatii czuciowej bądź ruchowej, zaleca się wstrzymać podawanie BV do cofnięcia się objawów toksyczności do 1. stopnia (parestezje i/lub zniesienie odruchów, bez zaburzenia czynności), a następnie wznowić leczenie w zmniejszonej dawce – 1,2 mg/kg podawane co trzy tygodnie. Dotychczas nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania BV zarówno u pacjentów poniżej 18. jak i powyżej 65. roku życia. W przypadku pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL, powinno stosować się od 8 do 16 cykli leczenia BV (w ciągu roku). BV jest przeciwwskazany w przypadku występowania nadwrażliwości na lek. Przy stosowaniu BV należy zwrócić szczególną uwagę na zwiększoną toksyczność płucną przy jednoczesnym podawaniu bleomycyny, pojawienie się postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, zapalenia trzustki, ciężkich zakażeń, zespołu lizy guza, obwodowej neuropatii, supresji szpiku, gorączki neutropenicznej, zespołu Stevens-Johnsona, toksycznej rozplywnej martwicy naskórka, powikłań żołądkowo-jelitowych, hiperglike-

mii i zaburzeń czynności nerek i wątroby. Do najczęściej z wymienionych działań niepożądanych należą: obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia i kaszel. W celu oceny immunogenności BV, u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie cHL badano obecność przeciwciał przeciwko BV. U około 7% pacjentów, którzy brali udział w badaniach 2. fazy oraz 6% pacjentów biorących udział w badaniach 3. fazy wykazano obecność przeciwciał przeciwko BV. Obecność tych przeciwciał nie korelowała istotnie ze stężeniem BV w surowicy i nie zmniejszała skuteczności klinicznej terapii. Obecność przeciwciał przeciwko BV korelowała dodatkowo z częstością występowania reakcji związanych z wlewem dożylnym [18].

Opis przypadku

Pacjent, lat 38, zgłosił się w czerwcu 2017 r. do Kliniki Chirurgii Szczerkowo Twarzowej z powodu lewostronnej limfadenopatii szyjnej. Przy przyjęciu zgłaszał również potliwość nocną, kaszel i męczliwość. Pacjent nie gorączkował, wykluczono infekcję. W Klinice wykonano zdjęcie RTG klatki piersiowej, które wykazało poszerzenie śródpiersia górnego. W celu dalszej diagnostyki od pacjenta został pobrany węzeł chłonny do badania histopatologicznego – rozpoznano MCHL (CD30+, CD15–, CD20 +, MUM1+, PAX5+). Po uzyskaniu wyniku pacjent został konsultowany onkologicznie. W celu oceny stanu zaawansowania klinicznego wykonano badanie pozytronowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (ang. *positron emission tomography – computed tomography*; PET-CT), którego obraz odpowiadał II stopniowi zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Ann Arbor. Ze względu na obraz kliniczny – obecność objawów ogólnych - pacjenta sklasyfikowano jako Ann Arbor IIB. Podczas posiedzenia konsylium onkologicznego zdecydowano o zakwalifikowaniu pacjenta do czterech cykli chemioterapii ABVD. Pacjent rozpoczął terapię ze stopniem sprawności według Zubroda-ECOG-WHO 0; w badaniach laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia: leukocyty 10,46 tys./ μ l (neutrofile 8,99 tys./ μ l; limfocyty 1,16 tys./ μ l; monocyty 0,25 tys./ μ l; eozynofile 0,03 tys./ μ l; bazofile 0,01 tys./ μ l), erytrocyty 4,89 mln/ μ l, hemoglobina 12,2 g/dl, hematokryt 37,6%, płytki krwi 308 tys./ μ l. Oceniono także wydolność wątroby i nerek – badania wykazały prawidłowe parametry. Pacjent niechorujący na choroby przewlekłe, laboratoryjnie wykluczono

infekcje HIV, HCV, HBV. Wywiad rodzinny nieobciążony onkologicznie.

W listopadzie 2017 roku zakończono pierwszą linię leczenia, w grudniu 2017 roku rozpoznano oporność pierwotną na podstawie badania PET-CT, które zostało powtórzone z przyczyn klinicznych w styczniu 2018 roku. W drugiej linii leczenia zastosowano chemioterapię BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon). Po dwóch cyklach wykonano badanie PET-CT – obraz odpowiadał całkowitej remisji metabolicznej (ang. *complete metabolic response*; CMR). Pacjent został zakwalifikowany do hdCHTCH i autoPBSCT, w związku z czym zostały pobrane komórki CD34+. Po czwartym cyklu BGD – w maju 2018 roku, w okresie oczekiwania na autoPBSCT, stwierdzono wczesny nawrót choroby, potwierdzony w badaniu PET-CT - aktywne pojedyncze węzły chłonne powyżej przepony: szyjne i w lewej jamie pachowej. Z powodu nawrotu choroby zdecydowano o odstąpieniu od autoPBSCT i rozpoczęciu leczenia III linii z zastosowaniem BV. Pacjent otrzymał łącznie jedenaście cykli leczenia, po dwóch cyklach leczenia stwierdzono częściową remisję metaboliczną. Po ósmym cyklu wykonano badanie PET-CT, które wykazało CMR. Po jedenastym kursie pacjent został skierowany do procedury hdCHTCH z autoPBSCT. Pacjent leczenie BV tolerował dobrze, nie zaobserwowano działań niepożądanych takich jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia, reakcje anafilaktyczne, hiperglikemia, obwodowa neuropatia czuciowa i/lub ruchowa, kaszel, duszność, biegunka, łysienie, świąd, zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból mięśni, stawów, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała [18].

Dyskusja

Rokowanie w HL u większości pacjentów jest dobre, uzyskuje się wieloletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby u prawie 90% pacjentów.

W grupie pacjentów z opornością w postępowaniu kierujemy się wytycznymi sformułowanymi przez naukowe towarzystwa onkologii klinicznej. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *European Society of Medical Oncology*; ESMO) w nawrotowym HL rekomenduje stosowanie chemioterapii wielolekowej opartej o schematy zawierające pochodne platyny, cytarabinę, ifosfamid oraz etopozyd, gemcytabinę (DHAP, ICE, BGD), konsolidacyjne leczenie BV, hdCHTCH oraz autoPBSCT u pacjentów z określonymi czynnikami złego rokowania, takimi jak:

masa w śródpiersiu większa niż jedna trzecia wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, wiek > 50 roku życia, OB. > 50 mm/h bez objawów B, OB. > 30 mm/h z objawami B, zajęcie 4 z 5 grup węzłów chłonnych nadprzeponowych lub 3 z 11 po obu stronach przepony, chemioterapia wysokodawkowana z autoPBSCT jako postępowanie konsolidujące u pacjentów z metabolicznie potwierdzoną remisją choroby, monoterapię BV jako terapię ratunkową przed hdCHTH i autoPBSCT, rozważenie radioterapii przed hdCHTH i autoPBSCT u pacjentów, u których w badaniu PET stwierdza się zajęcie pojedynczych węzłów chłonnych po terapii ratunkowej. Ponadto, ESMO wymienia BV jako wystarczającą terapię ratunkową, u niektórych pacjentów przed leczeniem hdCHTH i autoPBSCT, a także monoterapię BV przy niepowodzeniu autoPBSCT [19].

National Comprehensive Cancer Network w nawrotowym HL rekomenduje stosowanie leczenia systemowego drugiej linii z następczą oceną odpowiedzi w badaniu PET. U pacjentów, u których stopień odpowiedzi w PET według kryteriów z Deauville wynosi od 1 do 3, powinno rozpocząć się leczenie hdCHTH i autoPBSCT z ewentualną radioterapią. U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu po autoPBSCT rekomenduje się terapię podtrzymującą BV prowadzoną przez rok. Dla pacjentów ze stopniem 4 lub 5 według kryteriów z Deauville, zaleca się kolejne leczenie systemowe z lub bez radioterapii, po którym wymagana jest ocena odpowiedzi przy użyciu badania PET. Alternatywnie, pacjenci ze stopniem 4 mogą być leczeni przy pomocy hdCHTH i autoPBSCT z lub bez radioterapii, po czym wymagane jest u nich prowadzenie obserwacji lub stosowanie terapii podtrzymującej BV przez rok, w przypadku istnienia wysokiego ryzyka nawrotu. Jeśli pacjenci ze wskaźnikiem 5 odpowiadają na leczenie systemowe drugiej linii można zastosować u nich autoPBSCT [20].

Opisywany przypadek kliniczny charakteryzował się opornością i krótkim utrzymaniem odpowiedzi na leczenie. Czynniki pogarszającymi rokowanie w nawrotowym HL są: wiek > 45 roku życia, zaawansowana postać choroby, ekspresja Bcl-2 oraz siałowego koreceptora CD15 [21]. Do czynników ryzyka wystąpienia późnego nawrotu HL należą: początek choroby w okresie dzieciństwa lub adolescencji oraz leczenie pierwszej linii według standardów przed wprowadzeniem chemioterapii ABVD [22]. Pacjenci z zaawansowanym NSHL, u których w obrazie histopatologicznym stwierdza się wysoki odsetek

komórek RS, częściej prezentują nawrotową postać choroby [23]. Przed możliwością zastosowania BV, pacjenci z nawrotowym/opornym HL po procedurze autoPBSCT cechowali się medianą czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS) wynoszącą 8 miesięcy oraz oceną odsetka odpowiedzi (ang. *response rate*; RR) wynoszącym, w zależności od zastosowanej chemioterapii od 48 do 75% [24,25].

Badanie, które przyczyniło się do rejestracji BV w leczeniu nawrotowego HL, przeprowadzono w grupie 102 pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL po konsolidacyjnym leczeniu autoPBSCT z hdCHTH. Badani otrzymywali BV w dawce 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. Maksymalna ilość cykli leczenia wynosiła szesnaście. Obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR) oceniana była na podstawie badań obrazowych – CT i PET. Wskaźnik ORR o wartości 75% oraz kompletną remisję uzyskano u 34% pacjentów. Mediana PFS wynosiła 5,6 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi, w grupie pacjentów z kompletną remisją, wynosiła 20,5 miesiąca. Po upływie 1,5 roku, 31 pacjentów utrzymywało remisję. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: neuropatia obwodowa, nudności, zmęczenie, neutropenia i biegunka. Otrzymane wyniki były korzystniejsze wobec ówczesnego standardu leczenia trzeciej linii (chemioterapia gemcytabiną, winorelbiną i liposomalną pegylowaną dokсорubicyną), które charakteryzowało się wskaźnikiem ORR 75% i 17% odsetkiem kompletnych remisji. Profil działań niepożądanych BV nie obejmuje neutropenii 3 i 4 stopnia, trombocytopenii i gorączki neutropenicznej, które pojawiały się z częstością odpowiednio 51, 43 i 11% w przypadku ówczesnego standardu [17]. W niezależnych badaniach porównywano skuteczność niwolumabu oraz pembrolizumabu – przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*; PD-1) w leczeniu nawrotowego HL u pacjentów po autoPBSCT i leczeniu BV. Pacjenci otrzymujący zarówno niwolumab, jak i pembrolizumab wykazywali wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie. Niwolumab i pembrolizumab wykazują podobną skuteczność w leczeniu pacjentów z HL po braku skuteczności hdCHTH i autoPBSCT, którzy wcześniej nie otrzymywali BV. Wyniki te przyczyniły się do zatwierdzenia stosowania tych leków w leczeniu pacjentów z nawrotowym HL, z nawrotem choroby po hdCHTH i autoPBSCT oraz terapii BV. Obecnie jest przeprowadzane badanie

(NCT02684292) porównujące skuteczność terapii pembrolizumabem oraz BV w leczeniu pacjentów z cHL, którzy po hdCHTCH i autoPBSCT wykazali progresję choroby lub nie wykazali odpowiedzi na leczenie, przy czym nie otrzymywali wcześniej BV bądź też nie mogą otrzymywać takiego leczenia ze względu na chemiooporność HL, zaawansowany wiek, obciążenie chorobami towarzyszącymi, a otrzymali ≥ 2 linie chemioterapii [26].

Zastosowanie BV znacznie poprawiło rokowania i przeżycie chorych w grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL z CD30+ oraz wielu przypadkach umożliwiło wykonanie procedury konsolidujące hdCHTCH + autoPBSCT, co przedstawiono w wyżej opisanym przypadku klinicznym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Bartosz Kopec

Studenckie Koło Naukowe

przy Oddziale Klinicznym Onkologii, Chemioterapii i Immunoterapii Nowotworów

71-252 Szczecin; ul. Unii Lubelskiej 1

☎ (+48 91) 425 30 00

✉ bartosz.kopec2@gmail.com

Piśmiennictwo / References

1. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/> (stan z 01.08.2019).
2. National Cancer Institute <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (stan z 01.08.2019).
3. Cancer Research UK <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence#heading-Four> (stan z 01.08.2019).
4. Cancer Research UK <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/survival#heading-Zero> (stan z 01.08.2019).
5. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2017;68:116-32.
6. Smolewski P. Patogeneza i leczenie pierwszoliniowe chłoniaka Hodgkina. *Acta Haematol Pol.* 2011;42:483-91.
7. Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, et al. Epstein-Barr virus and the origin of Hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer.* 2014;33:591-7.
8. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. *Onkologia kliniczna.* Gdańsk: Wydawnictwo Via Medica; 2015. ss.
9. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-6.
10. Cerci JJ, Bogoni M, Buccheri V, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging can replace bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. Results from Brazilian Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40:245-9.
11. Strati P, Fanale MA, Oki Y, et al. ABVD plus rituximab versus ABVD alone for advanced stage, high-risk classical Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study. *Haematologica.* 2019;104:65-7.
12. Zhang T, Yao Y, Feng F, et al. Comparative effectiveness of different chemotherapy regimens of advanced-stage Hodgkin lymphoma in adults: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:6017-28.
13. Paszkiewicz-Kozik E, Walewski J. Hodgkin lymphoma – closer failure-free treatment. *Oncol Clin Pract.* 2015;11:99-210.
14. Hu B, Younes A, Westin JR, et al. Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:863-70.
15. Bai B, Huang HQ, Cai QQ, et al. Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol.* 2013;30:350.
16. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5:27-37.
17. 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;30:2183-9.
18. Europejska Agencja Leków https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139025/anx_139025_pl.pdf (stan z 01.08.2019).
19. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:19-29.
20. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:245-54.

21. Benharroch D, Pilosof S, Gopas J, et al. Primary Refractory and Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma - Significance of Differential CD15 Expression in Hodgkin-Reed-Sternberg Cells. *J Cancer*. 2012;3:322-7.
22. Pinczés L, Miltényi Z, Illés Á. Young adults diagnosed with Hodgkin lymphoma are at risk of relapsing late: a comprehensive analysis of late relapse in Hodgkin lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:935-43.
23. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009;15:129-37.
24. 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;54:2531-3.
25. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:326-33.
26. von Keudell G, Younes A. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184:105-12.