

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Брентуксимаб ведотин в терапии рецидивов и рефрактерной лимфомы Ходжкина: опыт применения в Краснодарском крае

О.Д. Сердюк, Д.А. Яскульский

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

РЕФЕРАТ

Проблема терапии рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается актуальной. Заболеваемость ЛХ в Краснодарском крае увеличивается. Несмотря на успехи лечения ЛХ, в целом число больных с рецидивами остается достаточно высоким. Стандартная терапия второй линии позволяет достичь контроля над заболеванием только у половины пациентов с рецидивами ЛХ. Однако при рецидивах после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) до недавнего времени не было дополнительных лечебных опций. Ограничивались сдерживающими курсами полихимиотерапии. Применение конъюгата моноклонального антитела к CD30 и цитотоксического препарата позволяет контролировать болезнь у пациентов с рецидивами после высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК. В настоящей статье представлены сведения о фармакологии брентуксимаба ведотина, механизме его противоопухолевого действия, а также описано собственное клиническое наблюдение по применению препарата после аутоТГСК у пациентки с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, брентуксимаб ведотин, таргетная терапия, рецидив.

Получено: 25 ноября 2017 г.

Принято в печать: 8 января 2018 г.

Для переписки: Ольга Дмитриевна Сердюк, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040; тел.: +7(918)441-08-33; e-mail: 7-18@mail.ru

Для цитирования: Сердюк О.Д., Яскульский Д.А. Брентуксимаб ведотин в терапии рецидивов и рефрактерной лимфомы Ходжкина: опыт применения в Краснодарском крае. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):50–3.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-50-53

NOVEL DRUGS

The Use of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma in the Krasnodar Region

OD Serdyuk, DA Yaskul'skii

Clinical Oncology Dispensary No. 1 of the Krasnodar region, 146 Dimitrova str., Krasnodar, Russian Federation, 350040

ABSTRACT

The treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (HL) remains to be a challenging issue. The morbidity of HL is reported to increase in the Krasnodar region. While considerable progress in the treatment of HL has been achieved, the relapse rate still remains high. The standard second-line treatment allows for the disease control in only half of cases of relapsed HL. Until recently, however, relapses after autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) could be treated only by polychemotherapy aimed at slowing the tumor growth. The use of anti-CD30 conjugated monoclonal antibodies and cytotoxic agent was shown to control the relapsed disease after high dose chemotherapy followed by autoHSCT. The present study provides pharmacological characteristics of brentuximab vedotin, its antineoplastic mechanism as well as the author's own clinical experience in the management of a female patient with HL after autoHSCT.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, brentuximab vedotin, targeted therapy, relapse.

Received: November 25, 2017

Accepted: January 8, 2018

For correspondence: Ol'ga Dmitrievna Serdyuk, 146 Dimitrova str., Krasnodar, Russian Federation, 350040; Tel.: +7(918)441-08-33; e-mail: 7-18@mail.ru

For citation: Serdyuk OD, Yaskul'skii DA. The Use of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma in the Krasnodar Region. Clinical oncohematology. 2018;11(1):50–3.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-50-53



ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ; болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) — это злокачественная опухоль лимфоидной ткани, включающая классическую ЛХ и нодулярный тип с лимфоидным преобладанием. Субстратом классической ЛХ являются клетки Березовского—Рид—Штернберга и Ходжкина, происходящие из В-клеток герминативного центра фолликулов [1]. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 — в странах Европейского союза и 2,8 — в США. Смертность составляет 0,74 случая на 100 000 населения в год в России и 0,7 — в Евросоюзе. Заболевание диагностируется в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет. В этой возрастной группе в России преобладают женщины [1].

Заболеваемость ЛХ в Краснодарском крае в последние годы составляет 2,35 случая на 100 000 населения с тенденцией к увеличению. В 2013 г. впервые диагностированных случаев ЛХ было 111 [2], тогда как в 2015 г. было зарегистрировано уже 129 новых случаев [2]. Смертность от ЛХ в Краснодарском крае ниже общероссийского показателя и составляет 0,58 случая на 100 000 населения [2].

До настоящего времени все пациенты с ЛХ в Краснодарском крае получали стандартную терапию в зависимости от прогностической группы. Пациентам с ранними стадиями и благоприятным прогнозом (стадии IA и B, IIA) проводилась терапия первой линии по протоколу ABVD (2–4 цикла) с последующей лучевой терапией. Пациенты с распространенными стадиями и неблагоприятным прогнозом (стадии IIB, IIIA и B) получали программную терапию первой линии по протоколам BEACOPP и BEACOPP-14 (6–8 циклов) с последующей лучевой терапией. Применение программной терапии с использованием указанных выше режимов полихимиотерапии, а также лучевой терапии позволило добиться значительных успехов уже в первой линии лечения ЛХ. Полные ремиссии были достигнуты у 80 % первичных пациентов, что дает нам основание подтвердить высокую курабельность ЛХ и в Краснодарском крае [3].

Однако к настоящему времени не все проблемы в лечении этого заболевания решены. К сожалению, у 20–25 % больных ЛХ развиваются рецидивы или первичная/вторичная рефрактерность к проводимой терапии. В этом плане, по всей вероятности, имеет значение наличие неблагоприятных прогностических факторов (B-симптомы, экстранодальные поражения, массивный объем опухоли до начала терапии), а также несоблюдение интервала между курсами и обнаружение минимальной остаточной опухоли [4].

Для лечения рецидивов и рефрактерной ЛХ в качестве стандартного подхода признается высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В связи с отсутствием центров трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Южном федеральном округе и Краснодарском крае все потенциальные кандидаты на ВДХТ с последующей аутоТГСК имели возможность получить данный вид

медицинской помощи только в ведущих Федеральных центрах России (г. Москве и Санкт-Петербурге) в рамках квот на оказание высокотехнологичной медицинской помощи.

В то же время применение аутоТГСК во второй линии терапии ЛХ позволяет достичь длительных ремиссий только у половины больных. Пациенты, получившие в качестве второй линии ВДХТ с последующей аутоТГСК, как правило, молодые, социально активные люди. Терапия рецидивов у данной категории больных до последнего времени представляла значительные трудности. В своем арсенале мы не имели доступных лечебных опций, и, как правило, эта категория пациентов переводилась на сдерживающие курсы полихимиотерапии. По данным Е.А. Деминой, медиана общей выживаемости у пациентов с рецидивами после аутоТГСК в течение первых 12 мес. достигает немногим более года [5]. Стандартные программы лечения у этой категории больных малоэффективны.

В 2016 г. в отделении гематологии Краснодарского онкологического диспансера появилась новая возможность для пациентов с рецидивами или рефрактерным течением ЛХ после ВДХТ с последующей аутоТГСК — таргетная терапия конъюгатом моноклонального антитела CD30 с цитотоксическим агентом — брентуксимабом ведотином. Препарат был зарегистрирован в РФ в феврале 2016 г. для лечения рецидивов и рефрактерной ЛХ после проведенной аутоТГСК. Брентуксимаб ведотин посредством чувствительного к протеазам линкера соединен с монометилауристатином E (ММАЕ) — высокоактивным цитостатическим агентом, действующим на микротрубочки веретена деления опухолевой клетки. Связывание конъюгата антитела и лекарственного средства с CD30 на поверхности клеток инициирует интернализацию комплекса ADC–CD30, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где ММАЕ высвобождается в процессе протеолитического расщепления. Связывание ММАЕ с тубулином повреждает сеть микротрубочек, что приводит к остановке деления и апоптозу опухолевых клеток, экспрессирующих CD30 [6]. В регистрационном многонациональном открытом исследовании II фазы оценивали эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивами или рефрактерной ЛХ, перенесших аутоТГСК. Брентуксимаб ведотин получало 102 пациента в дозе 1,8 мг/кг путем внутривенных инфузий каждые 21 день. При отсутствии прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности проводилось максимально 16 циклов. Основным оцениваемым показателем была частота объективного ответа по результатам независимого пересмотра рентгенологических данных [6]. По данным 5-летнего наблюдения, частота объективного ответа составила 72 %, при этом полная ремиссия констатирована у 33 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования у всех пациентов составила 9,3 мес., а медиана общей выживаемости — 40,5 мес. [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 1983 года рождения. Под наблюдением онкологов с апреля 2003 г. Диагноз лимфомы Ходжкина, IIA стадия, вариант нодулярного склероза

с поражением лимфатических узлов средостения, верифицирован на основании клинико-лабораторных данных и гистологического исследования биоптата лимфатического узла. С учетом ранней стадии, благоприятного прогноза заболевания проводилась терапия первой линии: 3 цикла ABVD, 3 цикла BEACOPP (без включения этопозида из-за индивидуальной непереносимости препарата) — с последующей лучевой терапией на зоны выше и ниже диафрагмы с достижением первой полной клинико-гематологической ремиссии.

В марте 2010 г. у пациентки отмечалось нарастание слабости, снижение массы тела, появление выраженной одышки. По результатам компьютерной томографии (КТ) выявлено увеличение лимфатических узлов средостения с распространением в левое легкое и полость перикарда. Рецидив ЛХ подтвержден результатами повторного гистологического исследования биоптата опухоли. Диагностирован первый поздний рецидив ЛХ, вариант нодулярного склероза с поражением лимфатических узлов средостения, правого легкого и перикарда. С апреля по ноябрь 2010 г. пациентке последовательно проводилась полихимиотерапия: 1 цикл BEACOPP (без этопозида), 3 цикла LABO, 2 цикла CVPP (суммарно 12 курсов). Достигнута вторая полная клинико-гематологическая ремиссия.

В феврале 2011 г. при контрольном рестадировании по данным КТ отмечена отрицательная динамика — увеличение тени средостения. Диагностирован второй рецидив ЛХ. Пациентке проводилось лечение по схеме CVPP (№ 2), а затем по схеме DНАР (№ 3) без эффекта. С мая по июнь 2012 г. проведено 3 курса, включавшие ифосфамид и навельбин, в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова. Достигнута частичная ремиссия.

В октябре 2012 г. по квоте высокотехнологичной медицинской помощи в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова проведена ВДХТ с последующей аутоТГСК с достижением полной, подтвержденной КТ с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) ремиссии (декабрь 2012 г.). В мае 2013 г. при контрольном рестадировании диагностирован третий ранний рецидив в виде очага в верхней доле левого легкого при ПЭТ-КТ. Пациентке 25.06.13 выполнена верхняя лобэктомия слева (специфическое поражение верхней доли левого легкого) и последующая программная химиотерапия GV (№ 4) с достижением частичной ремиссии. С учетом удовлетворительного состояния специфическое лечение в дальнейшем не получала.

В октябре 2013 г. у пациентки диагностирована вторая опухоль — рак прямой кишки T2N0M0, проведено оперативное лечение с выведением колостомы.

Частичная ремиссия по основному заболеванию сохранялась до января 2016 г., когда по результатам контрольной ПЭТ-КТ диагностировано прогрессирование заболевания: поражение окологлочичных лимфатических узлов с обеих сторон, средостения, ворот печени, легочной ткани справа (S6). С июля 2016 г. пациентке проводилось лечение бендамустином (180 мг) и дексаметазоном (40 мг) без эффекта. В сентябре 2016 г. отмечено резкое ухудшение самочувствия: нарастание слабости, одышки, снижение массы тела, постоянная субфебрильная температура.

С октября 2016 г. пациентке проводится терапия по схеме, включающей:

- бендамустин — 180 мг в/в в 1-й и 2-й дни;
- дексаметазон — 20 мг в/в в 1-й и 2-й дни;
- брентуксимаба ведотин — 1,8 мг/кг массы тела (90 мг) в/в каждые 21 день.

После 3-го курса противоопухолевого лечения у пациентки развилась гематологическая токсичность, потребовавшая удлинения интервала между 3-м и 4-м курсом, но не повлиявшая на качество жизни и не приведшая к серьезным осложнениям.

По результатам рестадирования после 4 курсов терапии на основе брентуксимаба ведотина (февраль 2017 г.) и по данным ПЭТ-КТ установлена полная регрессия окологлочичных лимфатических узлов с обеих сторон, медиастинальных и ворот печени. Определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата в правом легком (S6) с активностью 3 балла по шкале Deauville. По результатам рестадирования после 8 курсов терапии (июнь 2017 г.) наблюдалась ПЭТ-КТ-картина метаболически неактивных изменений в левом легком. Учитывая анамнез заболевания, предшествующее лечение, наличие неблагоприятных прогностических факторов, запланировано проведение максимально возможного числа циклов (до 16) при отсутствии токсичности. Ко времени написания статьи (октябрь 2017 г.) пациентка уже получила 12 курсов на основе брентуксимаба ведотина. Состояние пациентки удовлетворительное, В-симптомы отсутствуют. Наиболее частые нежелательные явления (тошнота и слабость) не требовали коррекции дозы брентуксимаба ведотина и удлинения интервала между курсами. Количество курсов определяется согласно рекомендациям регистрационного клинического исследования, в котором отмечено, что наиболее длительные и глубокие ответы на терапию брентуксимабом ведотином установлены у пациентов, получивших максимальное число курсов [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере представленного клинического наблюдения демонстрируются трудности лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ. Новые возможности таргетной терапии брентуксимабом ведотином дают шанс на контроль над заболеванием у пациентов с длительным предшествующим противоопухолевым лечением и на выздоровление [9]. Большинство нежелательных явлений брентуксимаба ведотина контролируемое и купируется стандартной поддерживающей терапией [7].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 9, 22.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanii. (Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. pp. 9, 22. (In Russ)]

2. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Стравинского, Г.В. Петровой. М., 2017. С. 113, 212.

[Kaprina AD, Stravinskii VV, Petrova GV, eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant Tumors in Russia 2013 (Morbidity and Mortality.) Moscow; 2015. pp. 113, 212. (In Russ)]

3. Казанцева М.В., Тесленко Л.Г., Бондарева И.С. и др. Злокачественные новообразования в Краснодарском крае (2010–2014 годы). Состояние онкологической помощи населению. Краснодар, 2015. С. 262.

[Kazantseva MV, Teslenko LG, Bondareva IS, et al. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Krasnodarskom krae (2010–2014 gody). Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu. (Malignant tumors in the Krasnodar region (2010–2014). The state of cancer care.) Krasnodar; 2015. pp. 262. (In Russ)]

4. Ferrero S, Drandi D, Mantoan B, et al. Minimal residual disease detection in lymphoma and multiple myeloma: impact on therapeutic paradigms. *Hematol Oncol.* 2011;29(4):167–76. doi: 10.1002/hon.989.

5. Демина Е.А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405.

[Demina EA. Brentuximab Vedotin: New Possibilities for Treatment of Relapses and Refractory Hodgkin's Lymphomas. *Clinical oncohematology.* 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405. (In Russ)]

6. Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011;17(20):6428–36. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.

7. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562–6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.

8. 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):2183–9. doi: 10.1200/jco.2011.38.0410.

9. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125(8):1236–43. doi: 10.1182/blood-2014-08-595801.

