

УДК:616.441-006-08

Р.К.Каракулов, С. Т. Габбасова, А.С.Джазылтаева, Д.Р.Исаметов
 Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии,
 Южно-Казахстанский областной онкологический диспансер

Применение Brentuximab vedotina при рецидивирующей и рефрактерной форме лимфомы Ходжкина

Аннотация. В статье приведены литературные данные по применению Brentuximab vedotina при рецидивирующей и рефрактерной форме лимфомы Ходжкина и предварительные собственные результаты по лечению двух пациентов с рецидивами лимфомы Ходжкина III-IV B стадий заболевания.

По литературным данным при применении Brentuximab vedotina частота общего ответа (ЧОО) составила 75%, частота длительных ремиссии - 60-80%. А в случае собственного исследования – при применении Brentuximab+EACPP (3-4 курса) достигнута полная регрессия периферических лимфоузлов и стабилизация метастатических очагов в легких и ребре по данным ПЭТ-КТ и нормализация показателей ОАК и ЛДГ, ЩФ.

Ключевые слова: рецидив лимфомы Ходжкина, Brentuximab vedotin, иммунофенотипирование, FISH исследование.

Стандартом лечения для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой лимфомы Ходжкина (ЛХ) является консервативная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТСК), что может вызывать длительную ремиссию у примерно 50% пациентов [1,2,3,6,8].

Для пациентов, у которых наблюдается рецидивирующая или прогрессивная форма ЛХ в течение 1 года после аутологичной ТСК, прогноз чрезвычайно неблагоприятный, при этом средняя продолжительность жизни приблизительно 1,2 лет [1,3,4,11]. Эта популяция сравнительно молодых пациентов в настоящее время не имеет стандартного лечения и представляет собой срочную нереализованную потребность медицины.

Применение нового анти CD30 (+) моноклонального антитела (Брентуксимаба) открывает перспективы у больных с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина [1,5,6].

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат моноклонального антитела, который селективно доставляет монометил ауристатин Е, антимикротубулиновый агент, в CD30-экспрессирующие клетки.

При применении Брентуксимаба зарегистрирована высокая эффективность терапии, без выраженного токсического проявления. Частота общего ответа (ЧОО) составил 75%, полная ремиссия (ПР) у 34% пациентов. Медиана продолжительности выживаемости без прогрессирования для всех пациентов составила 5,6 месяца, а медиана продолжительности ответа для пациентов с ПР составила 20,5 месяцев [3,4,7,8,9].

Данная работа имеет научную значимость в республиканском и международном масштабе, так как Брентуксимаб будет использован в Казахстане впервые, и используется только в нескольких странах Европы.

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами Лимфомы Ходжкина III-IV A и B стадий с применением нового анти CD30 (+) моноклонального антитела Брентуксимаба.

Научная новизна: впервые использован новый анти CD30 (+) моноклональное антитела (Брентуксимаб ведотин), что открывает перспективы у больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ [1,2,5,6,10].

В данное время в мире, проводятся клинические исследования по изучению эффективности Брентуксимаба при рецидивах лимфомы Ходжкина, в комбинации с ПХТ. Данная работа имеет научную новизну в республиканском и международном масштабе, так как Брентуксимаб будет использован в Казахстане впервые, и используется только в нескольких странах Евр

Материал и методы исследования.

Дизайн и методы исследования:

1. Провести обзор литературных данных по применению Брентуксимаб ведотина при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ.

2. Провести иммуногистохимическое исследование субстрата опухоли, иммунофенотипирование костного мозга, FISH исследования для выявления хромосомных аномалий;

3. Планируется применение у 2-х больных с рецидивами ЛХ III-IV A и B стадий новой схемы ПХТ: Брентуксимаб +EACPP-21 (брентуксимаб 1,8 мг/кг в виде 30-минутного вливания каждые 3 недели, циклофосфамид 650 мг/м² 1 день, доксорубин 25 мг/м²-1 день, преднизолон 40 мг/м² с 1-7 дни, этопозид 100мг/м²-1-3 дни, дакарбазин 375мг /м²-1 день).

4. У больных контрольной группы планируется изучить эффективность ПХТ по схеме BEACOPP (блеомицин 6 мг/м², этопозид 100 мг/м², 1-3 дни, эндоксан 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², 1 день, ДТИК 375 мг/м², преднизолон 40 мг/м² 1-5 дни).

Первичные точки включают: размеры первичной опухоли и ее локализации, данные рентгеномографических исследований, КТ органов брюшной полости и грудной клетки, ЯМРТ, а также УЗИ периферических и забрюшинных лимфатических узлов, ОАК, биохимический анализ крови (ЛДГ и щелочная фосфатаза), ИГХ субстрата опухоли, миелограмму, цитогенетические данные, иммунологические исследования и активность больного по шкале EGOC.

Вторичные конечные точки включают степень регрессии опухолей (полная, частичная регрессия) на основе данных уменьшения размеров опухоли, купирования симптомов интоксикации, улучшения данных рентгенологических, КТ, ЯМРТ, УЗИ, показателей ОАК и биохими-

ческих исследований, данных миелограммы после 4-6 курсов ПХТ и степень активности по шкале EGOС, а также 3-х летнюю безрецидивную выживаемость больных.

Критерии включения: пациенты с рецидивирующей или рефракторной CD30+ ЛХ, а также возраст 18 лет и старше, функциональный статус по шкале ECOG с количеством баллов 0 или 1.

Другими критериями включения будут: абсолютное количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровень креатинина в сыворотке крови, а также АЛТ и АСТ.

Критерий исключения: возраст свыше 80 лет, застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0.2 ммоль/л), печеночная недостаточность, острый гепатит, тяжелая пневмония, сепсис, тяжелые психические нарушения, кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л), декомпенсированный сахарный диабет.

Оценка первичных конечных точек: проведение больному ОАК, биохимического анализа крови, биопсии опухоли с последующим гистологическим исследованием, FISH исследования, ИГХ исследования до лечения для установления наличия в опухоли антигена CD30 с последующим назначением Брентуксимаба в комбинации с химиотерапией.

Результаты лечения больных и их обсуждение

Результаты ИФТ и FISH исследования. При проведении иммунофенотипирования использована панель антител: EMA, CD3, CD20, CD30, GranzimB. В опухолевых клетках установлена мембранная и цитоплазматическая экспрессия CD20, реакция на мембране и в проекции комплексов Гольджи с антителами к CD20 и грубогранулярное выпадение хромогена в цитоплазме с антителами к GranzimB.

Одной больной проводилась трепан биопсия подвздошной кости с обеих сторон с целью осуществления ИФТ исследование костного мозга.

При проведении ИФТ биоптата использована панель антител и установлена экспрессия клетками Рид-Штернберга CD30 (клон VerH2) (рисунок 1).

Vysis ДНК зонды RUNX1/RUNX1T1DF: 2G 2O. Vysis ДНК зонды IGH /MYC/ CEP 8 2G2O2A. Искомые транслокации не выявлены.

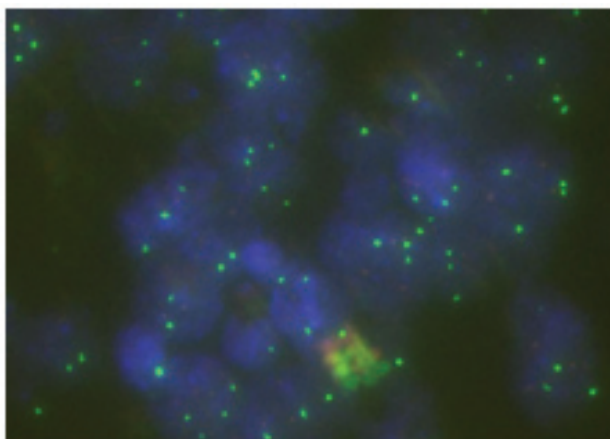


Рисунок 1 - FISH исследования лимфомы Ходжкина ст. IV B

Результаты лечения пациентов с рецидивирующей и рефракторной

формой лимфомы Ходжкина III-IV A и B стадий. Проводилось исследование эффективности нового режима Брентуксимаб+ЕАСРР 21 у 2-х больных с рефракторной и рецидивирующей формой CD30+позитивной Лимфомы Ходжкина Ш-IVАи Вст, с (основная группа).

Первая больная (Х, 29 лет) в исследование включена с диагнозом: Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, ст. III B с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, состояние после комбинированного лечения. Прогрессирование процесса.

Считает себя больной с лета 2010 года, дебют заболевания отмечает с увеличения шейного лимфоузла справа, появилась слабость и потеря в весе. Больная обследована в онкологическом центре г. Астрахань, установлена лимфома Ходжкина, нодулярный склероз. Получила комбинированное лечение (6 курсов ПХТ по схеме СОРР+лучевая терапия на периферические лимфоузлы в СОД 36 Гр).

Далее пациентка находилась под наблюдением онколога, в 2012 г в г. Астане проходила ПЭТ-КТ исследование, заключение: имеются метаболические активные очаги в брюшной полости. Далее больная была госпитализирована для обследования в ГОД Астаны, по данным МРТ и лабораторных исследований рецидив заболевания не был зарегистрирован.

В апреле 2015 г больная проходила обследование в Гематологическом научном центре г. Москвы. Проходила КТ ОГК, заключение: прогрессия лимфомы Ходжкина, с поражением лимфоузлов аксиллярной области слева, левого легкого с вовлечением передних отрезков 4-6 ребер слева. Больная обсуждена на консилиуме, заключение: ремиссия заболевания не достигнута и рекомендована ПХТ препаратами II линии по месту жительства.

Далее больная в условиях отделения гемобластозов получили 3 курса ПХТ по схеме Брентуксимаб+ЕАСРР, достигнута полная регрессия аксиллярного лимфоузла слева. По данным КТ ОГК стабилизация метастатических очагов в легких и отмечается улучшение показателей анализа крови (СОЭ – 16 мм/час, Эр-3.0 млн, Нв-112 г/л, лимф.-21%, нейт.-68,5% и нормализовались показатели ЛДГ и ЩФ. Больная готовится к аутотрансплантации ГСК.

Второй больной А. 1988 г.р. клинический диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, III B стадия. Состояние после комбинированного лечения (8 курсов ПХТ+лучевая терапия в СОД 36 Гр выше диафрагмы), достигнута частичная ремиссия процесса.

Далее больной прошел ПЭТ исследование, по данным которого отмечены метаболические активные зоны в области шейных лимфоузлов слева, средостенные, подключичные слева, аксиллярные справа. В связи с неполным метаболическим ответом на проведенное лечение больному повторно произведена шейная лимфоденэктомия. Гистологическое заключение №79-81/15 от 05.03.2015 г.: классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз

Больной обсужден на интерактивном лимфоруме экспертов. Решением совета экспертов больному рекомендовано 4 курса ПХТ + Брентуксимаб, с дальнейшей ПЭТ оценкой динамики процесса.

Больной получил 4 курса лечения с интервалом 21 день, достигнута полная ремиссия периферических лимфоузлов и стабилизация медиастинальных лимфоузлов по данным ПЭТ-КТ. Отмечается нормализация показателей ОАК, СОЭ снизилось с 52 мм/час до 18 мм/час и биохимических анализов: креатинин составил 85 мкмоль/л, ЛДГ- 129 ед/л и ЩФ- 97 ед/л.

В контрольной группе изучена эффективность режима BEACOPP 21 у 5-х пациентов с рецидивами Лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз, ст.III-IVB стадия.

Больные ранее получали 6-8 курсов ПХТ по режиму ABVD, достигнута клинико-лабораторная ремиссия процесса. Через 10-12 мес зарегистрирован рецидив периферические лимфоузлов и прогрессирование процесса

в лимфоузлы средостение и легкие. В связи с чем далее пациенты переведены на режим BEACOPP 21, после 4-х курсов лечения общая эффективность лечения составила 60%, регрессия ПЛУ более 70%, частичная ремиссия медиастинальных лимфоузлов и легочного компонента.

Таким образом, можно полагать, что предварительные результаты лечения 2-х больных с рецидивирующей ЛХ позволяют заключить об эффективности модернизированной схемы ПХТ (Брентуксимаб+ЕАСРР), регрессия периферических лимфоузлов, стабилизацию очагов в легких и улучшение показателей ОАК и ЛДГ и ЩФ. Препарат практически не оказывал существенного токсического действия на организм больных.

Список литературы

1. AnasYounes, AjayK., Gopal. *Применение Брентуксимаба ведотин при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина: результаты базисного исследования II фазы // J.of Clinical Oncology.-2012. -Vol. 30.-P.2183-2189.*
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. В сб. *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РАМН РОНЦ им. Н.Н.Блохина- 2002.*
3. Connors I.M. *State of the art therapeutics: Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol.-2005.-Vol. 23.-P.6400-6408.*
4. Diehl V., Franklin J, Pfreundshuh M. et al. *Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // Nengl. J. MED.-2003.-Vol. 348.-P.2386-2395.*
5. Sureda A., Constans M., Irionda A. et al. *Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapsw // Ann. Oncol.-2005.-Vol. 16.-P.625-633.*
6. Majhail N.S., Weisdort D.J., Defor T.E. et al. *Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma // Biol. Blood. Marrow Transplant.-2006.-N 12.-P.1065-1072.*
7. Horning S. *Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel Therapeutic // Ann.Oncol.-2008.-Vol. 19.-P.18 (abst).*
8. Francisco J.A., Cerveny C.G., Meyer D.L. et al. *Cac 10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethylauristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity // Blood.-2003.-Vol. 102.-P.1458-1465.*
9. Younes A. *Brentuximab vedotin for relapsed CD 30 -positive lymphomas. //N.Engl.J.Med. -2010. -Vol. 363.-P.1812-1821.*
10. Cheson B.D. et.all. *//J.Clin.Oncol.-2007.- Vol.25.-P.579-586.*
11. Chen R.,Palmer J.M.,Popplewell L. et.all. *//Ann. Hematol.-2011.-Vol.90.-P.803-808.*

Тұжырым

Р.Қ.Қарақұлов, А.С.Жазылтаева, С.Т.Габбасова,
Д.Р. Нисаметов

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты Оңтүстік Қазақстан облыстық онкологиялық диспансері

Брентуксимаб ведотинді Ходжкин лимфомасының қайталанған және тұрақты түріндегі қолданылуы

Мақалада Брентуксимаб ведотинді Ходжкин лимфомасының (ХЛ)

қайталанған және тұрақты түрлерін емдеуіндегі нәтижелері туралы әдебиеттік шолу жасалған және екі науқаста Брентуксимабты қолданғандағы, жеке нәтижесі көрсетілген. Жалпы объективті жауап 75% көрсетті, ремиссияның ұзындығы 60-80% құрады.

Түйінді сөздер: Брентуксимаб ведотин, Ходжкин лимфомасының қайталанған және тұрақты түрі, ИФТ және FISH зерттеуі.

Summary

R. K. Karakulov, S.T.Gabbasova, A.S. Jazyltayeva,
D.R. Isametov

Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and
Radiology South Kazakhstan Oncology Hospital

The Use of the brentuximab vedotine in the recurrent and resistant forms of the Hodgkin Lymphoma

In this article we present literary data of the usage of Brentuximab Vedotine and preliminary results of the treatment of the two patients with relapse of the Hodgkin Lymphoma III-IV stage. The frequency response in the treatment with Brentuximab Vedotine was 75%, the frequency of long-term remission was 60-80%. In our research after 3-4 cycle of the Brentuximab+EACPP we achieved complete regression of the peripheral lymph nodes and stabilization of the metastases in lungs and arris by PET/CT.

Key words:Relapse, Hodgkin Lymphoma, Brentuximab Vedotine, Immunophenotyping