

Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения

Н.В. Мякова, Д.А. Евстратов, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, А.В. Пшонкин, Д.В. Литвинов

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Наталья Валерьевна Мякова ntiakova@mail.ru

Несмотря на значительные успехи в лечении лимфом у детей, у небольшой части пациентов заболевание остается рефрактерным или рецидивирует. Эффективный подход к лечению таких больных – это не только 2-я линия химиотерапии, но и применение новых таргетных препаратов. Примером такой тактики является использование брентуксимаба ведотина – химиоиммуноконъюгата CD30 – при рецидивах лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы. В статье приводится описание опыта применения этого препарата у детей и обзор литературы.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, иммуногистохимия, рефрактерность, CD30, брентуксимаб ведотин, анапластическая крупноклеточная лимфома

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-08-13

Brentuximab vedotin in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma – literature review and own experience

N. V. Myakova, D. A. Evstratov, D. S. Abramov, D. M. Kononov, A. V. Pshonkin, D. V. Litvinov

Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Despite significant advances in the treatment of lymphomas in children remain a small proportion of patients with refractory or recurrent disease. An effective approach to the treatment of such patients – not only is the second line chemotherapy, but the use of the new targeted therapies. An example of this approach is the use of brentuximab vedotin (antibody-drug conjugate directed to the CD30) in relapsed Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma.

Literature review and own experience of using this drug in children are describes in this article.

Key words: Hodgkin's lymphoma, immunohistochemistry, refractory, CD30, brentuximab vedotin, anaplastic large cell lymphoma

Введение

Применение моноклональных антител (МКА) в лечении злокачественных опухолей значительно изменило результаты терапии многих заболеваний. МКА осуществляют свой цитолитический эффект путем индукции комплемент-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности, селективного блокирования сигнальных путей в опухолевой клетке, причем это воздействие практически не распространяется на нормальные ткани. Однако оказалось, что не всегда разработка высокоаффинного МКА к таргетному белку, выделенному на злокачественной клетке, является гарантией остановки опухолевого роста. Для усиления эффективности МКА предпринимались различные методики – введение МКА в большей концентрации [1], комбинирование их с цитокинами для усиления цитотоксичности [2, 3]. Но наиболее эффективными оказались соединения МКА с токсинами,

конъюгация с радиоизотопами или цитостатиками, что позволило доставлять эти агенты непосредственно в ткань опухоли [4].

Радиоиммунотерапия (введение конъюгатов антитела (АТ) с изотопом) уже давно внедрена в протоколы лечения неходжкинских лимфом [5, 6], а вот соединение АТ с цитостатиком (antibody-drug conjugate, ADC) оказалось не такой простой задачей. Эффективность этих препаратов повышалась при использовании в конъюгатах более мощных цитостатиков, а селективность достигалась точным соответствием мишени и АТ [4]. Достижения в технологии связующего компонента позволили минимизировать попадание токсического агента в циркуляцию и улучшить его доставку к ткани опухоли [4]. Все эти события привели к созданию нового поколения препаратов, представителем которого является брентуксимаб ведотин – ADC с мишенью в виде CD30.

Антиген CD30

CD30 – это трансмембранный рецептор 1-го типа, который относится к суперсемейству рецепторов к фактору некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) [7, 8]. Лиганд CD30 (CD30L, или CD153) – это регуляторный протеин 2-го типа, который может быть связан с мембраной, а может находиться в свободной растворимой форме [7]. CD30 стимулирует TNF-рецептор-ассоциированные факторы, что приводит к активации сигнального пути NF-κB. NF-κB – это транскрипционный нуклеарный фактор, регулирующий экспрессию различных генов, ответственных за апоптоз, воспаление и туморогенез. Активация NF-κB может блокировать апоптоз и приводить к пролиферации [9].

Как и другие члены суперсемейства рецепторов TNF, CD30 может лишиться эктодомена и превратиться в растворимую форму белка (sCD30) массой 85 кДа, который выявляется в сыворотке пациентов с CD30⁺-опухольями [10]. Действительно, высокие уровни sCD30 в сыворотке коррелируют с B-симптомами и продвинутыми стадиями болезни при лимфоме Ходжкина (ЛХ), а также с неблагоприятным прогнозом [11].

CD30 – крайне привлекательная мишень для фармакологического воздействия, так как он ограниченно присутствует на нормальных клетках, в то время как на клетках ЛХ или анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) его экспрессия крайне высока [12]. В норме экспрессия CD30 ограничена активированными В- и Т-лимфоцитами, например лимфоцитами при вирусной инфекции. CD30⁺-лимфоциты можно встретить в парафолликулярной зоне, на краю фолликулярных центров, в пролиферирующих герминальных центрах и медулярном тимусе [13]. Кроме ЛХ и АККЛ (включая первично-кожную форму) экспрессия CD30 отмечена при лимфоматоидном папулезе, первичной медиастинальной лимфоме, множественной миеломе, Т-клеточной лейкемии/лимфоме взрослых [13], мастоцитозе и грибковидном микозе [14] (рис. 1).

В клетках Рид–Штернберга ЛХ активация CD30 обеспечивается за счет лиганд-независимой активации факторов, ассоциированных с рецепторами TNF (TRAF2, TRAF5), и запуска канонических путей транскрипционного фактора NF-κB. В опухолевых клетках АККЛ, напротив, активация CD30 происходит путем взаимодействия с лигандами CD30L или антиCD30-АТ, запуская альтернативные каскады для NF-κB. Этим обусловлены пролиферация, ингибирование клеточного цикла, клеточная дифференцировка и апоптоз. Химерная киназа NP-ALK фосфорилирует «нормальный» белок нуклеофозмина, что приводит к конкурентному связыванию нуклеофозмина и TRAF2 с CD30 с последующим угнетением путей NF-κB.

Классическая лимфома Ходжкина

Известно, что это относительно редкое злокачественное заболевание, субстратом которого являются

патогномоничные большие одноядерные клетки Ходжкина и мультиядерные клетки Рид–Штернберга, происходящие из В-клеток герминальной или постгерминальной стадии дифференцировки. Эти клетки имеют мутации генов варибельных регионов иммуноглобулинов и не подвержены апоптозу. Кроме этого, гистологической особенностью данной опухоли является то, что неопластические клетки дискретно разбросаны среди гетерогенного воспалительного микроокружения [15].

Терапия 1-й линии при ЛХ в настоящее время приводит к очень хорошим результатам. Однако 10 % пациентов являются первично-рефрактерными, еще у 10 % детей и 20 % взрослых заболевание рецидивирует. Терапией выбора для таких пациентов является высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [16, 17]. Оптимальный режим терапии 2-й линии должен быть достаточно эффективным, но с минимальной гематологической токсичностью для последующей удачной мобилизации стволовых клеток. Отсутствие ремиссии перед аутоТГСК является неблагоприятным прогностическим фактором [16]. Аллогенная ТГСК (аллоТГСК) в миелоаблативном режиме слишком токсична, а снижение интенсивности кондиционирования приводит к увеличению количества рецидивов [18]. Таким образом, можно сказать, что лечение рецидивных и рефрактерных форм ЛХ по-прежнему остается проблемой.

Анапластическая крупноклеточная лимфома

АККЛ – это редкая CD30⁺ Т-клеточная лимфома, которая составляет 10–15 % всех неходжкинских лимфом у детей и 2–8 % у взрослых [19]. Опухолевые клетки плеоморфные, крупные, с подковообразным или почкообразным ядром, обычно являются патогномоничной находкой при всех видах АККЛ. По наличию или отсутствию экспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK) эти опухоли подразделяются на ALK-позитивные и ALK-негативные. Экспрессия ALK является результатом слияния гена *ALK* на хромосоме 2 с различными партнерами, чаще всего с геном нуклеофозмина на хромосоме 5, в результате чего активируется ALK и происходит онкогенная трансформация [20].

В отличие от изолированной кожной формы системная АККЛ является агрессивной опухолью, часто вовлекающей экстранодальные органы. Основным методом индукции ремиссии в 1-й линии является полихимиотерапия. Однако рецидивы и рефрактерные формы имеют достаточно неблагоприятный прогноз (общая выживаемость не превышает 35 % при химиотерапии 2-й линии и 55 % при проведении аллоТГСК). Проблемой является достижение 2-й ремиссии перед аллоТГСК [21].

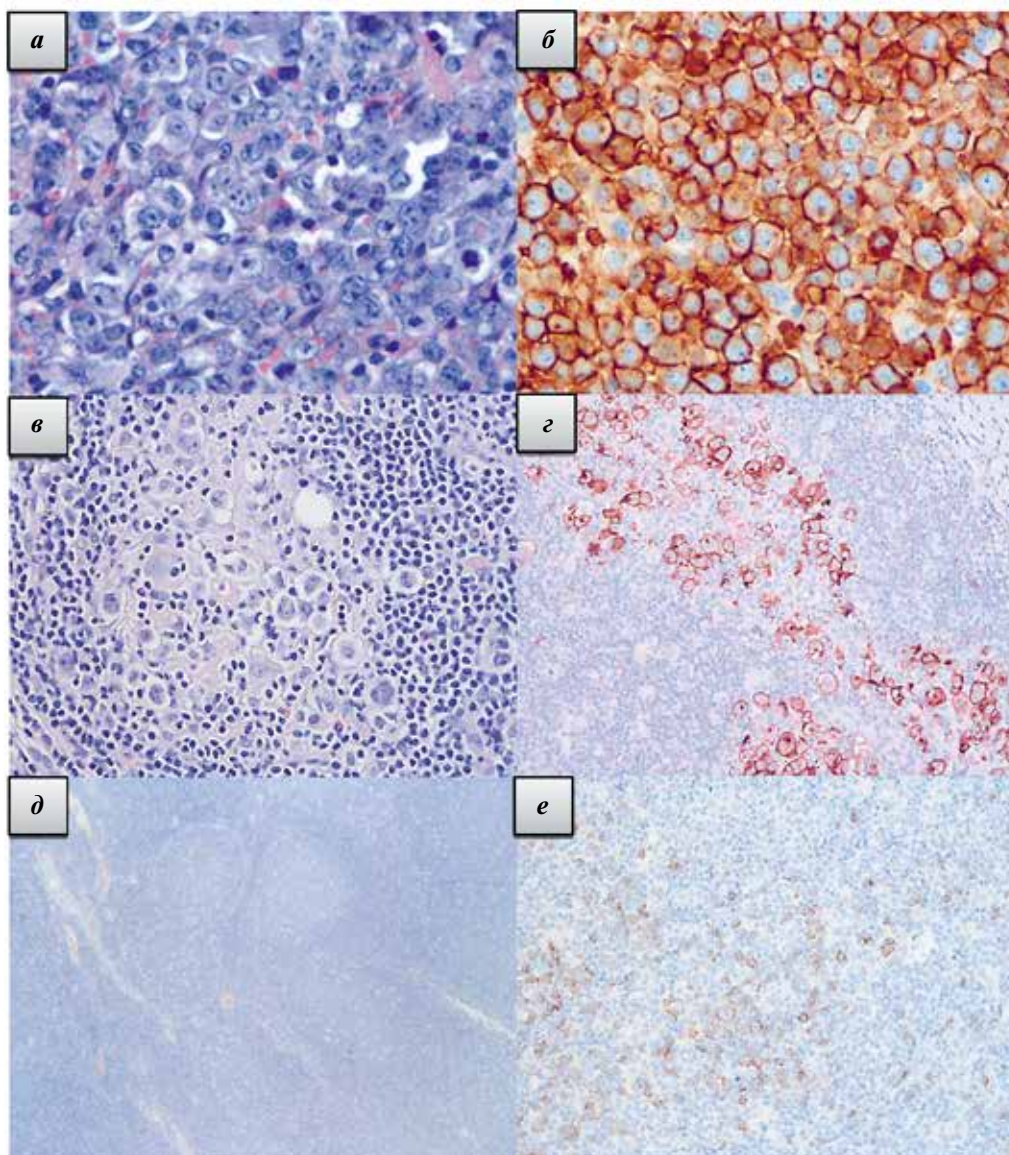


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание на CD30 при разных заболеваниях: а – классическая ЛХ с клетками Рид–Штернберга и Ходжкина, окраска гематоксилином и эозином; б – ЛХ; в – ALK-негативная АККЛ с множественными плеоморфными крупными клетками, окраска гематоксилином и эозином; г – ALK-негативная АККЛ; д – реактивная лимфаденопатия, окраска гематоксилином и эозином; е – реактивная лимфаденопатия – неспецифическое окрашивание, в отличие от ЛХ и АККЛ

Брентуксимаб ведотин: состав и механизм действия

Брентуксимаб ведотин – это ADC, состоящий из МКА сAC10 и цитостатического препарата монометилауристатина Е (ММАЕ) (рис. 2).

Само по себе химерное АТ SGN-30 оказалось эффективно на клеточных линиях в отношении АККЛ и ЛХ как отдельно, так и в комбинации с химиопрепаратами. Это происходит, вероятнее всего, за счет связывания с CD30 и последующего запуска сигнального пути NF-κB, что ведет к нарушению роста и апоптозу [21, 22].

Для усиления воздействия на клетку химерное АТ было конъюгировано с ММАЕ – синтетическим производным доластатина 10, натурального цитостатического псевдопептида морских моллюсков. ММАЕ

является антитубулиновым агентом и показал эффективность на клетках различных опухолей *in vitro*. Эффективность конъюгата исследовалась на мышинных моделях АККЛ и ЛХ, в результате чего была выявлена высокая селективность препарата, с индукцией длительной и устойчивой регрессии даже в субоптимальных дозах. Конъюгат оказался гораздо более активным, чем просто АТ, а кроме того, синергично взаимодействовал со стандартными химиопрепаратами (доксорубин, блеомицин, дакарбазин, винкристин) [23].

Брентуксимаб ведотин связывается с CD30 и проникает в клетку путем клатрин-опосредованного эндоцитоза, после чего в лизосомах катепсин В и другие протеазы высвобождают ММАЕ. ММАЕ нарушает микротубулярные взаимодействия и полимериза-

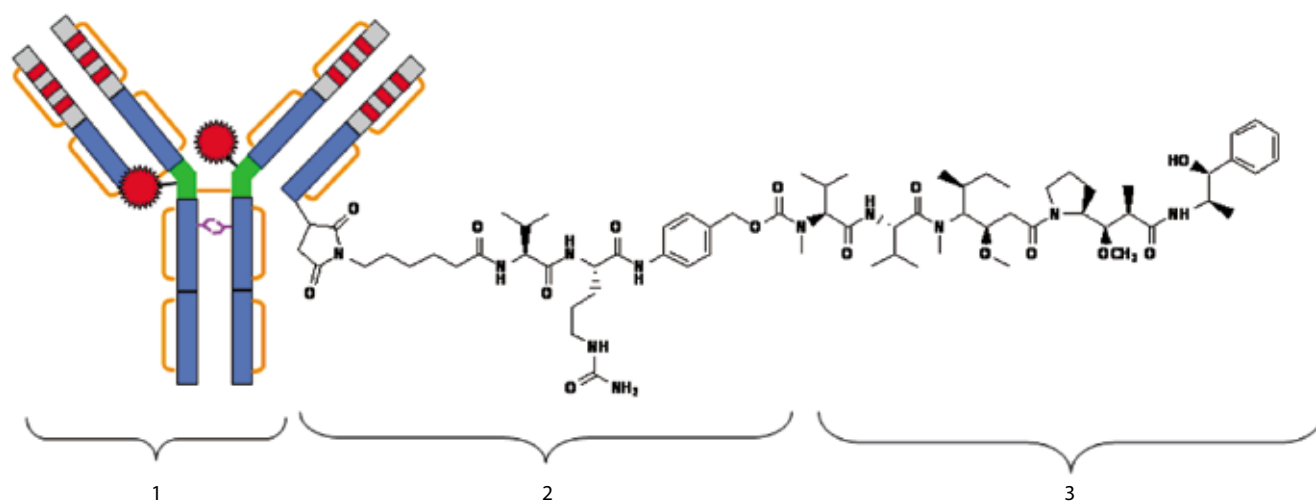


Рис. 2. Брентуксимаб ведотин (SGN-35): 1 – сAC10, химерное АТ (SGN-30 – мышиное антиCD30-АТ AC10 + человеческий иммуноглобулин G1); 2 – пептидная связь; 3 – MMAE (4 молекулы на 1 АТ) [21]

цию, что ведет к угнетению клеточного цикла в G2/M-фазе и апоптозу [24]. Небольшие остатки свободного MMAE распространяются в микроокружении и оказывают цитотоксический эффект также на окружающие клетки.

I и II фазы клинических исследований

С того момента, как CD30 стал считаться привлекательной мишенью для таргетной терапии, начали проводиться исследования эффективности неконъюгированных АТ, потом радиоиммуноконъюгатов, иммунотоксинов, биспецифических АТ и пр. Но уровень ответа оставался низким [12, 13]. Было проведено 2 исследования I фазы по определению оптимальной дозы брентуксимаба ведотина. В эти исследования были включены пациенты с рецидивными и рефрактерными формами ЛХ и АККЛ, которые не ответили на неоднократные смены режимов химиотерапии (медиана количества линий терапии – 3) [25]. В результате наиболее приемлемым по эффективности (достижению устойчивой ремиссии) и токсичности (выраженности периферической нейропатии) был признан режим введения брентуксимаба ведотина 1,8 мг/кг с интервалом 21 день.

Исследования II фазы были проведены у пациентов с рефрактерной/рецидивной ЛХ (102 взрослых больных с рецидивом после аутоТГСК) [26] и АККЛ (58 взрослых пациентов с неудачей 1 и более линий терапии) [27]. После назначения брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед (до 16 курсов) в обоих исследованиях был отмечен выраженный и устойчивый ответ на терапию (75 % пациентов с ЛХ и 86 % с АККЛ) и достижение полной ремиссии в 34 и 53 % случаев соответственно. Основными проявлениями токсичности стали периферическая нейропатия и цитопения.

В настоящее время проводятся исследования по применению препарата в педиатрии у пациентов с рефрактерными формами ЛХ и АККЛ [28]; кроме этого,

все чаще озвучиваются отдельные случаи использования его у детей и подростков.

В 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США официально разрешило к применению брентуксимаб ведотин для лечения пациентов с рефрактерными и рецидивными ЛХ и АККЛ.

Собственные наблюдения

В ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2015 г. были пролечены с использованием брентуксимаба ведотина 26 больных, в том числе 19 (64 %) мальчиков и 7 (36 %) девочек. Возраст пациентов – 8–19 лет (медиана – 15 лет). Из всех больных 17 были с ЛХ (68 %), 7 (28 %) – с ALK-позитивными АККЛ, у 1 (4 %) пациента была первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и у 1 (4 %) – лимфоматоидный гранулематоз. Всего проведен 101 курс брентуксимаба ведотина и 30 курсов ВВ (брентуксимаб ведотин, бендамустин, преднизолон). Пациенты получили от 1 до 8 курсов (медиана – 3 курса). До 2014 г. все больные получали брентуксимаб ведотин в монорежиме при наличии рефрактерности к предшествующей терапии. С 2014 г. пациенты с ЛХ включены в противорецидивный протокол и получают комбинированную терапию.

Из 17 больных ЛХ 12 были с рецидивами (в том числе 3 – с повторными, из них 2 после аутоТГСК), 5 – с первично-рефрактерным течением заболевания (3 получали терапию по протоколу DAL-GPON 2002, 2 – ВЕАСОРР). После терапии брентуксимабом ведотином или ВВ 15 пациентам удалось провести ТГСК (4 – от гаплоидентичных доноров, 1 – от родственного донора и 10 – аутоТГСК). Из всех больных на терапию ответили 14 (87,5 %), 1 не ответил на брентуксимаб, но ответил на облучение, затем получил ТГСК от гаплоидентичного донора, сейчас в ремиссии. Все

эти пациенты живы в ремиссии, медиана наблюдения 6 мес. Один больной умер в результате прогрессии.

Брентуксимаб ведотин получали 7 пациентов с АККЛ, из которых 4 были с рецидивами, резистентными к терапии 2-й линии, 1 — с первично-рефрактерным течением (опухоль прогрессировала на терапии), 1 имел остаточную опухоль по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) после терапии 1-й линии, у 1 была лимфома IV стадии с поражением центральной нервной системы, кожи, лимфатических узлов таза, средостения. Из всех этих больных на терапию ответили 6 (85,7 %). Из 4 пациентов, получивших брентуксимаб ведотин по поводу рецидива, все ответили на терапию полной регрессией опухоли; 1 больной находится в ремиссии после проведенной ТГСК, 2 рецидивировали после ТГСК и получали дальнейшую терапию ALK-ингибиторами, 1 умер в ремиссии после ТГСК от вирусной инфекции. Пациент с остаточной ПЭТ-позитивной опухолью после терапии 1-й линии достиг ремиссии после 3 курсов брентуксимаба ведотина с винбластином; ремиссия сохраняется 9 мес.

Кроме того, мы использовали брентуксимаб ведотин у пациентки с рефрактерной первичной медиастинальной крупноклеточной лимфомой с коэкспрессией CD30. Пациентка получила 2 курса препарата, после 1-го отмечался частичный ответ, но потом вновь возникло прогрессирование болезни.

У 1 пациента с синдромом Ниймеген после ТГСК данный препарат применялся по поводу лимфоматозного папулеза легких. Всего было проведено 6 курсов, после которых отмечалось значительное улучшение.

Выводы

Лечение брентуксимабом ведотином в настоящее время является стандартом для пациентов с рецидивирующими или рефрактерными системной АККЛ и ЛХ после аутоТГСК или по крайней мере 2 линий комбинированной химиотерапии.

Наш опыт использования брентуксимаба ведотина показал его достаточно высокую эффективность в отношении рефрактерных форм ЛХ и АККЛ. Ответ на терапию у пациентов с ЛХ составил 87,5 %, а у пациентов с АККЛ — 85,7 %. Нами не было зарегистрировано развития серьезной острой токсичности при применении брентуксимаба ведотина в режиме монотерапии. Для достижения ответа у большинства наших больных потребовалось 3–6 курсов брентуксимаба ведотина, после чего всем, кроме 1 пациента, проводилась ТГСК. Выживаемость не может быть оценена в связи с крайне малым сроком наблюдения за больными, медиана наблюдения составила 8 мес.

Авторы выражают благодарность фонду «Подари жизнь».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khouri I.F., Saliba R.M., Hosing C. et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2240–7.
2. Ansell S.M., Geyer S.M., Maurer M.J. et al. Randomized phase II study of interleukin-12 in combination with rituximab in previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6056–63.
3. Khan K.D., Emmanouilides C., Benson D.M. Jr et al. A phase 2 study of rituximab in combination with recombinant interleukin-2 for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(23):7046–53.
4. Teicher B.A., Chari R.V. Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential. *Clin Cancer Res* 2011;17(20):6389–97.
5. Fisher R.I., Kaminski M.S., Wahl R.L. et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7565–73.
6. Morschhauser F., Radford J., Van Hoof A. et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156–64.
7. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104(4):487–501.
8. Younes A., Kadin M.E. Emerging applications of the tumor necrosis factor family of ligands and receptors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3526–34.
9. Wang C.Y., Mayo M.W., Korneluk R.G. et al. NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998;281(5383):1680–3.
10. Younes A., Aggarwall B.B. Clinical implications of the tumor necrosis factor family in benign and malignant hematologic disorders. *Cancer* 2003;98(3):458–67.
11. Nadali G., Tavecchia L., Zanolini E. et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 1998;91(8):3011–6.
12. Katz J., Janik J.E., Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res* 2011;17(20):6428–36.
13. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol* 2011;23(6):587–93.
14. Etinger J.T., Clark B.Z., Pucevich B.E. et al. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2009;33(12):1860–8.
15. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9(1):15–27.
16. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71.
17. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
18. Burroughs L.M., O'Donnell P.V., Sandmaier B.M. et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed

- or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1279–87.
19. Merkel O., Hamacher F., Sift E. et al. Novel therapeutic options in anaplastic large cell lymphoma: molecular targets and immunological tools. *Mol Cancer Ther* 2011;10(7):1127–36.
20. Amin H.M., Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007;110(7):2259–67.
21. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2012;3(4):209–25.
22. Wahl A.F., Klussman K., Thompson J.D. et al. The anti-CD30 monoclonal antibody SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation *in vitro* and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 2002;62(13):3736–42.
23. Oflazoglu E., Kissler K.M., Sievers E.L. et al. Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumor activity in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142(1):69–73.
24. Sutherland M.S., Sanderson R.J., Gordon K.A. et al. Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30-auristatin conjugates. *J Biol Chem* 2006;281(15):10540–7.
25. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363(19):1812–21.
26. Chen R.W., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2011;29:8031.
27. 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):2190–6.
28. Kelly K.M., Hodgson D., Appel B. et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):972–8.