

Брентуксимаб ведотин (адцетрис®) в терапии системной анапластической крупноклеточной лимфомы. Клиническое наблюдение

А.А. Семенова, П.А. Зейналова, М.С. Никитина, М.И. Ахмедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анастасия Александровна Семенова Semenova.ronc@gmail.com

Внедрение в современную медицинскую практику новых моноклональных антител стало неотъемлемым инструментом терапии злокачественных новообразований.

Новым препаратом, зарегистрированным в феврале 2016 г. на территории России, стал брентуксимаб ведотин (адцетрис®) — анти-CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином E (SGN-35; Adcetris®). Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило адцетрис® с августа 2011 г. в качестве терапии рефрактерных/рецидивных форм лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы.

В настоящей статье представлено описание клинического случая успешного применения брентуксимаб ведотина, сопровождающегося развитием редкого осложнения — синдрома лизиса опухоли — у пожилого пациента с первично-рефрактерным течением ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфомы, протекавшей с массивной эозинофилией.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин (адцетрис®), рецидив анапластической крупноклеточной лимфомы, эозинофилия, синдром лизиса опухоли

Для цитирования: Семенова А.А., Зейналова П.А., Никитина М.С., Ахмедов М.И. Брентуксимаб ведотин (адцетрис®) в терапии системной анапластической крупноклеточной лимфомы. Клиническое наблюдение. Онкогематология 2018;13(4):54–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-54-59

Brentuximab vedotin (Adcetris®) in therapy of system anaplastic large cell lymphoma. Case report

A.A. Semenova, P.A. Zeynalova, M.S. Nikitina, M.I. Akhmedov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The introduction of new monoclonal antibodies has become an integral part of the treatment of malignant tumors.

Brentuximab vedotin (Adcetris®) — anti-D30 monoclonal antibody conjugated with monomethyluristatin E — has become a new drug registered since February 2016 in the Russian Federation (SGN-35; Adcetris®). The Food and Drug Administration approved the Adcetris® since August 2011 as a therapy for refractory/recurrent Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma.

This article describes the clinical case of successful use of Brentuximab vedotin, accompanied by the development of a rare complication — tumor lysis syndrome — in an elderly patient with primary refractory ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with massive eosinophilia.

Key words: Brentuximab vedotin (Adcetris®), relapse of anaplastic large cell lymphoma, eosinophilia, tumor lysis syndrome

For citation: Semenova A.A., Zeynalova P.A., Nikitina M.S., Akhmedov M.I. Brentuximab vedotin (Adcetris®) in therapy of system anaplastic large cell lymphoma. Case report. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(4):54–9.

Течение лимфопролиферативных заболеваний в ряде случаев сопровождается развитием редких симптомокомплексов, которые представляют особый интерес, требуют тщательного подхода к выбору тактики лечения и оценке возможных рисков терапии. В частности, при Т-клеточных неходжкинских лимфомах описаны случаи, протекающие с выраженной гиперэозинофилией. Частота эозинофилий изучена недостаточно. По данным литературы, в общеклинической практике эозинофилия диагностируется у 7 % пациентов [1], однако точных данных относительно

развития подобного симптомокомплекса при различных вариантах лимфом не представлено.

По этиологии эозинофилии разделяют на 2 группы: реактивные (неклональные) и клональные, сопровождающие некоторые болезни кроветворной системы. Отдельно выделяют также идиопатический гиперэозинофильный синдром, являющийся диагнозом исключения первых 2 категорий заболеваний.

Клональные эозинофилии чаще характерны для миелолипролиферативных заболеваний. Для их диагностики необходим комплекс молекулярно-генетических

исследований, включающих выявление таких основных генетических маркеров, как *PDGFRA* (ген, кодирующий синтез α -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами), *PDGFRB*, *FGFR1* (ген, кодирующий синтез рецептора к ростовому фактору, продуцируемому фибробластами), *JAK2*, *BCR-ABL* и *c-KIT*.

Реактивные эозинофилии наиболее распространены при гельминтозах, аллергических состояниях, болезнях соединительной ткани, солидных опухолях, лимфомах. В этих ситуациях эозинофилия появляется в ответ на повышенную выработку эозинофильных факторов роста. В основе патогенеза неклональных эозинофилий лежит гиперпродукция интерлейкина 5 Т-хелперами. Как правило, успешное лечение основного заболевания приводит к нормализации числа эозинофилов в крови.

В данной статье приводится описание интересного клинического наблюдения первично-рефрактерной ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), которая характеризуется выраженной пролиферацией эозинофилов в периферической крови и костном мозге.

Анапластическая крупноклеточная лимфома — самостоятельный вариант Т-клеточной лимфомы с фенотипом периферических органов иммунной системы, подразделяется на системную и первичную кожную формы заболевания. Опухоль отличается экспрессией антигена CD30 и наличием или отсутствием специфичной транслокации $t(2;5)(p23;35)$, продуктом которой является химерный белок ALK, обладающий тирозинкиназной активностью [2]. На основе экспрессии белка киназы анапластической лимфомы (ALK) на поверхности злокачественных Т-клеток системную АККЛ классифицируют на ALK-позитивную и ALK-негативную.

Большинство случаев (55–85 %) системной АККЛ представлены ALK-позитивным вариантом и составляют 3 % всех неходжкинских лимфом у взрослых и 10–20 % лимфом у детей [3]. Заболевание чаще встречается у детей и лиц младше 30 лет. ALK-негативные варианты АККЛ диагностируются у более пожилых пациентов 40–65 лет (медиана возраста превышает 50 лет) [3, 4]. Болезнь характеризуется наличием нодальных и экстранодальных (кости, мягкие ткани, кожа) поражений; у большинства пациентов выявляются генерализованные III–IV стадии с периферической и забрюшинной лимфоаденопатией и В-симптомами [5].

Эффективность терапии в группе ALK-позитивной АККЛ превышает таковую в группе ALK-негативной: показатели 5-летней общей выживаемости пациентов составляют 70 и 49 % соответственно [6].

Результаты лечения по стандартной схеме СНОР в целом надо признать неудовлетворительными: примерно 40–65 % пациентов, страдающих АККЛ, имеют первичную рефрактерность или рецидив заболева-

ния [6]. Проведение в дальнейшем высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь ремиссии только у трети пациентов [7]. Разработка новых подходов к терапии пациентов с АККЛ остается крайне актуальной задачей. Наиболее перспективным препаратом, который может явиться альтернативой интенсифицированных режимов полихимиотерапии при рефрактерном течении заболевания, является брентуксимаб ведотин (адцетрис®) (БВ). Это конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела, ковалентно связанного с цитотоксическим агентом монометилауристатином Е — мощным ингибитором полимеризации тубулина. По данным многоцентрового исследования II фазы, проведенного в 22 медицинских центрах США, Канады и Европы, пациенты с рецидивом системной АККЛ после предшествующей одной и более линии терапии (наиболее распространенной из которых являлась схема СНОР) получали БВ по 1,8 мг/кг внутривенно в течение 30-минутной инфузии каждые 3 нед [8].

У 50 (86 %) из 58 пациентов, участвовавших в исследовании, достигнут объективный ответ: 33 (57 %) полных и 17 (29 %) частичных ремиссий [9, 10].

Наиболее распространенными (≥ 20 %) нежелательными явлениями являлись периферическая сенсорная нейропатия (41 %), тошнота (40 %), слабость (38 %), пирексия (34 %), диарея (29 %), сыпь (24 %), запор (22 %) и нейтропения (21 %). Осложнения III степени тяжести и более были отмечены у 60 % пациентов: нейтропения (21 %), тромбоцитопения (14 %), периферическая сенсорная нейропатия (12 %) и анемия (7 %).

Развитие синдрома лизиса опухоли наблюдалось у 1 (1,7 %) пациента после первого введения БВ. После коррекции возникшего осложнения продолжена терапия БВ (всего 8 введений), затем выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Достигнута полная ремиссия заболевания [10, 11].

Необходимо отметить, что в зарубежной и отечественной литературе не приводятся данные об эффективности терапии АККЛ, протекающей с вторичной эозинофилией, обзор доступной литературы ограничен описанием единичных клинических случаев. Нет сведений и об особенностях применения новых таргетных препаратов у этой категории больных.

Опираясь на личный опыт применения препарата БВ, мы хотим представить интересное клиническое наблюдение высокой эффективности терапии с развитием редкого осложнения — синдрома лизиса опухоли — у пожилого пациента, страдающего рефрактерной формой ALK-негативной АККЛ с массивной эозинофилией.

Клинический случай

Пациент В., 1944 года рождения (73 года), находился под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с декабря 2016 г. Дебют заболевания в ноябре 2016 г., когда пациент отметил увеличение лимфатических

узлов на шее слева. Выполнена экцизионная биопсия шейного лимфатического узла. При морфологическом исследовании определялась диффузная инфильтрация лимфоидных клеток разного размера с наличием крупных лимфоидных элементов. Опухолевые клетки были CD4+, CD30+, слабо экспрессировали антигены CD3, PD1. Экспрессия CD20, CD21, PAX5 не отмечена. SXS13-положительные клетки не обнаружены. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял менее 70 % положительных клеток. Экспрессия ALK не выявлена. Таким образом, верифицирован диагноз системной ALK-негативной АККЛ. При первичном обследовании определялось поражение шейных, медиастинальных лимфатических узлов, левой доли щитовидной железы — стадия ПАЕ.

По данным анамнеза и дополнительного обследования, у пациента отмечался высокий индекс коморбидности: сахарный диабет 2-го типа; диабетическая нефропатия III стадии; хроническая болезнь почек IV стадии; ангиосклероз сетчатки; ожирение III степени; ишемическая болезнь сердца: атеросклероз аорты, гипертоническая болезнь II стадии, III степени, риск 4, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA (диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по I-му типу), пароксизмальная форма мерцательной аритмии; гипотиреоз. Больной получал соответствующую сопутствующим заболеваниям сопроводительную терапию: линаглиптин (Тражента) 3 мг, глимепирид (Амарил) 4 мг, метформин (Глюкофаж-лонг) 750 мг на ночь, инсулин ~100 Ед/сут на фоне приема глюкокортикостероидов, фозиноприл (Фозикард) 6,5 мг 2 раза в сутки, Кардиомагнил 1 таблетка в сутки, L-Т4 200 мкг/сут.

С декабря 2016 г. пациенту было проведено 8 курсов полихимиотерапии по схеме СНОР. При обследовании по окончании программного лечения (июнь 2017 г.) у пациента отмечено прогрессирование основного заболевания в исходных зонах. В условиях стационара по месту жительства (июнь — август 2017 г.) выполнено 2 курса химиотерапии гемзаросодержащим режимом. При промежуточной оценке эффекта констатирован рост периферических лимфатических узлов. Пациенту выполнена повторная биопсия подмышечного лимфатического узла (09.09.2017), диагноз ALK-негативной АККЛ был подтвержден. С учетом резистентности опухоли к 2 линиям стандартной химиотерапии согласно отечественным и международным рекомендациям препаратом выбора может явиться БВ (адцетрис®).

При госпитализации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состояние больного соответствовало статусу 2 по ECOG, отмечались гипертермия до 38,5 °С, увеличение шейных лимфатических узлов до 2,5 см с двух сторон, слабость, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек без элементов сыпи и зуда, эпизодический непродуктивный кашель, гепатоспленомегалия, диарея.

Больному были проведены обследования.

По данным клинического анализа крови (17.10.2017) выявлена гиперэозинофилия (уровни лейкоцитов 86,64 ×

10⁹/л, эритроцитов 3,81 × 10¹²/мм³, гемоглобина 11,60 г/дл, гематокрита 34,80 %, тромбоцитов 214 × 10⁹/л, палочкоядерных нейтрофил 2 %, сегментоядерных нейтрофил 15 %, лимфоцитов 5 %, моноцитов 8 %; эозинофилов 60 × 10⁹/л (70 %); скорость оседания эритроцитов 15 мм/ч).

- Результаты общего анализа крови перед 1-м курсом СНОР (декабрь 2016 г.): уровни лейкоцитов 6,30 × 10⁹/л (эозинофилов 0,39 × 10⁹/л (8 %), лимфоцитов 1,94 × 10⁹/л, моноцитов 0,64 × 10⁹/л), эритроцитов 4,08 × 10¹²/л, гемоглобина 12,30 г/дл, гематокрита 37,10 %; скорость оседания эритроцитов 12 мм/ч.
- Результаты биохимического анализа крови: уровни глюкозы 6,6 ммоль/л, мочевины 10,8 ммоль/л, креатинина 131 мкмоль/л, общего билирубина 5,9 мкмоль/л, общего белка 73,1 г/л, аспаратаминоминотрансферазы 17,9 Ед/л, лактатдегидрогеназы 735 Ед/л.
- Данные коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время 28,9 с; уровни фибриногена 430 мг/дл, протромбина 54 %, международное нормализованное соотношение 1,41; уровни Д-димера 2,87 нг/мл, аденозиндифосфата 30 %.
- В миелограмме пунктат клеточный. Значительно увеличено число эозинофилов (72 %). Сужен нейтрофильный и эритроидный росток.
- Результат гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия подвздошной кости): миело-пролиферативное заболевание с эозинофилией?

В целях определения клональности эозинофилов и дифференциальной диагностики миело-пролиферативного заболевания с реактивной эозинофилией проведен комплекс диагностических мероприятий.

- При молекулярном и цитогенетическом исследовании крови и костного мозга методами полимеразной цепной реакции и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) мутации генов PGRFA, PGRFB, FGFR1, BCR-ABL, JAK2, MPL1 не обнаружены.
- При стандартном цитогенетическом исследовании и FISH выявлен клон с гиперплоидным набором хромосом и комплексными перестройками кариотипа. Специфическая транслокация t(9;22)(q34;q11) не обнаружена. Убедительных данных в пользу миело-пролиферативного заболевания с клональной эозинофилией не получено.
- Исключены реактивные состояния с возможной эозинофилией (паразитарные инфекции, аллергические состояния, коллагенозы, надпочечниковая недостаточность).

До получения результатов цитогенетического анализа в целях коррекции эозинофильного лейкоцитоза пациенту начата терапия гидроксимочевойной в дозе 2000 мг (площадь тела 2,8 м²) в течение 12 дней. Отмечены снижение абсолютной эозинофилии до 25 тыс. (исходно 75 тыс.), уменьшение слабости. Однако на фоне приема гидроксимочевинной наблюдались снижение уровня тромбоцитов до 65 × 10⁹/л, анемия до 8,9 г/дл (рис. 1). Больному была проведена дезэскалация дозы до 1000 мг с дальнейшей полной отменой препарата.

После восстановления уровня тромбоцитов до $91 \times 10^9/\text{л}$ начата противоопухолевая терапия таргетным препаратом БВ (адцетрис®) в дозе 150 мг внутривенно капельно из расчета 1,8 мг/кг в течение 30 мин. Непосредственное введение было без осложнений.

Однако в 1-е сутки (через 13 ч) после введения БВ у пациента появились жалобы на одышку в покое (частота дыхания 30 в минуту), выраженную слабость, гипотензию (артериальное давление 100/60 мм рт. ст.), задержку диуреза 400 мл/сут на фоне стимуляции.

Больному выполнена рентгенография органов грудной клетки (через 14 ч после введения БВ): отмечены диффузное усиление и сгущение легочного рисунка, более



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента В.
Fig. 2. Chest radiography organs of patient B.

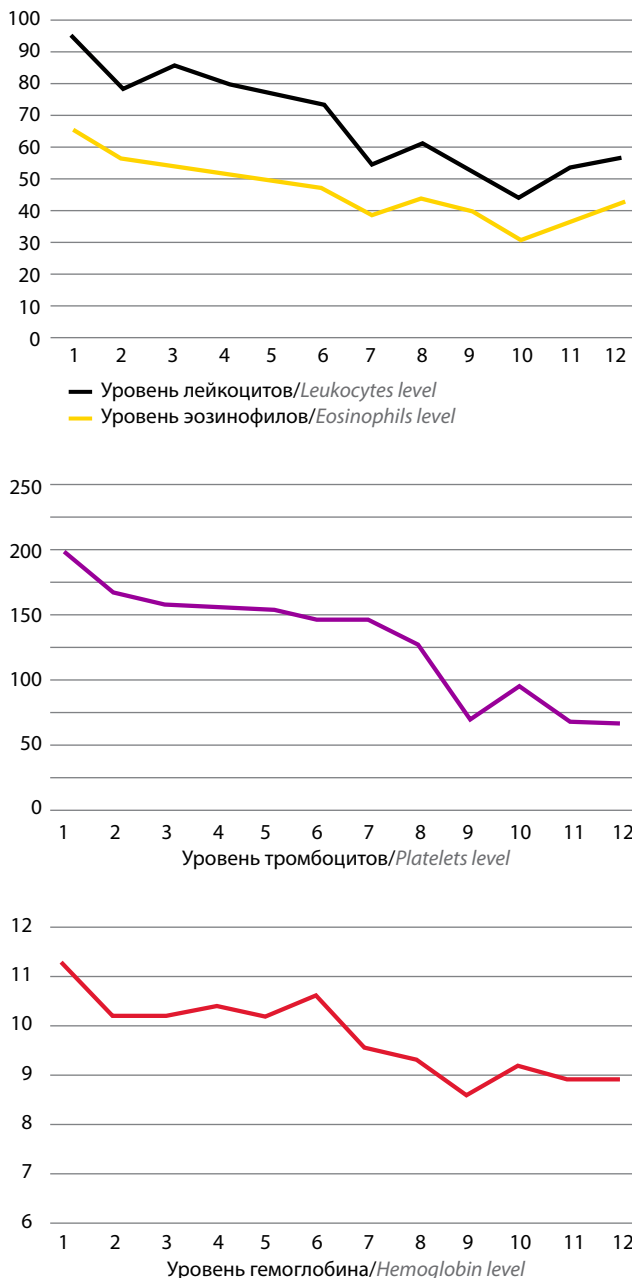


Рис. 1. Динамика снижения показателей периферической крови
Fig. 1. Dynamics of peripheral blood parameters

выраженное в нижних отделах легких с обеих сторон за счет сосудистого компонента. Рентгенологическая картина отека легких (рис. 2).

По данным лабораторных методов исследования определяются признаки развития синдрома лизиса опухоли I степени (критерии классификации Каиро-Бишоп). В биохимическом анализе крови отмечены рост уровней креатинина более чем в 1,5 раза (212 мкмоль/л), мочевины (до 19,14 ммоль/л) (рис. 3), гипергликемия (24 ммоль/л). Для дальнейшего мониторинга и коррекции развившихся осложнений пациент переведен в отделение интенсивной терапии.

Состояние пациента стабилизировалось на 4-е сутки на фоне массивной сопроводительной терапии. В серии последовательных анализов крови обращает внимание обвальное снижение уровней лейкоцитов и эозинофилов с 88 до $10 \times 10^9/\text{л}$ (через 5 дней после введения БВ), тромбоцитов с 90 до $36 \times 10^9/\text{л}$ (см. рис. 3).

По данным инструментальных обследований отмечено уменьшение размеров контрольных лимфатических узлов более чем на 70 % (через 3 дня после введения БВ). Таким образом, на фоне только одного введения БВ имеет место «драматический» противоопухолевый ответ с развитием синдрома лизиса опухоли.

Пациент был выписан из стационара на 10-е сутки в стабильном состоянии с рекомендациями последующих введений БВ 1 раз в 3 недели в условиях стационара по месту жительства под строгим контролем показателей крови.

Опыт применения БВ (адцетрис®) в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина ограничен в большинстве случаев терапией рецидивов лимфомы Ходжкина. Как правило, это молодые пациенты с низкой коморбидностью, иной биологической характеристикой опухолевых клеток и, как следствие, с другим, более благоприятным, профилем токсичности препарата. Несмотря на то что случаи развития синдрома лизиса опухоли при терапии БВ единичны, необходима оценка риска

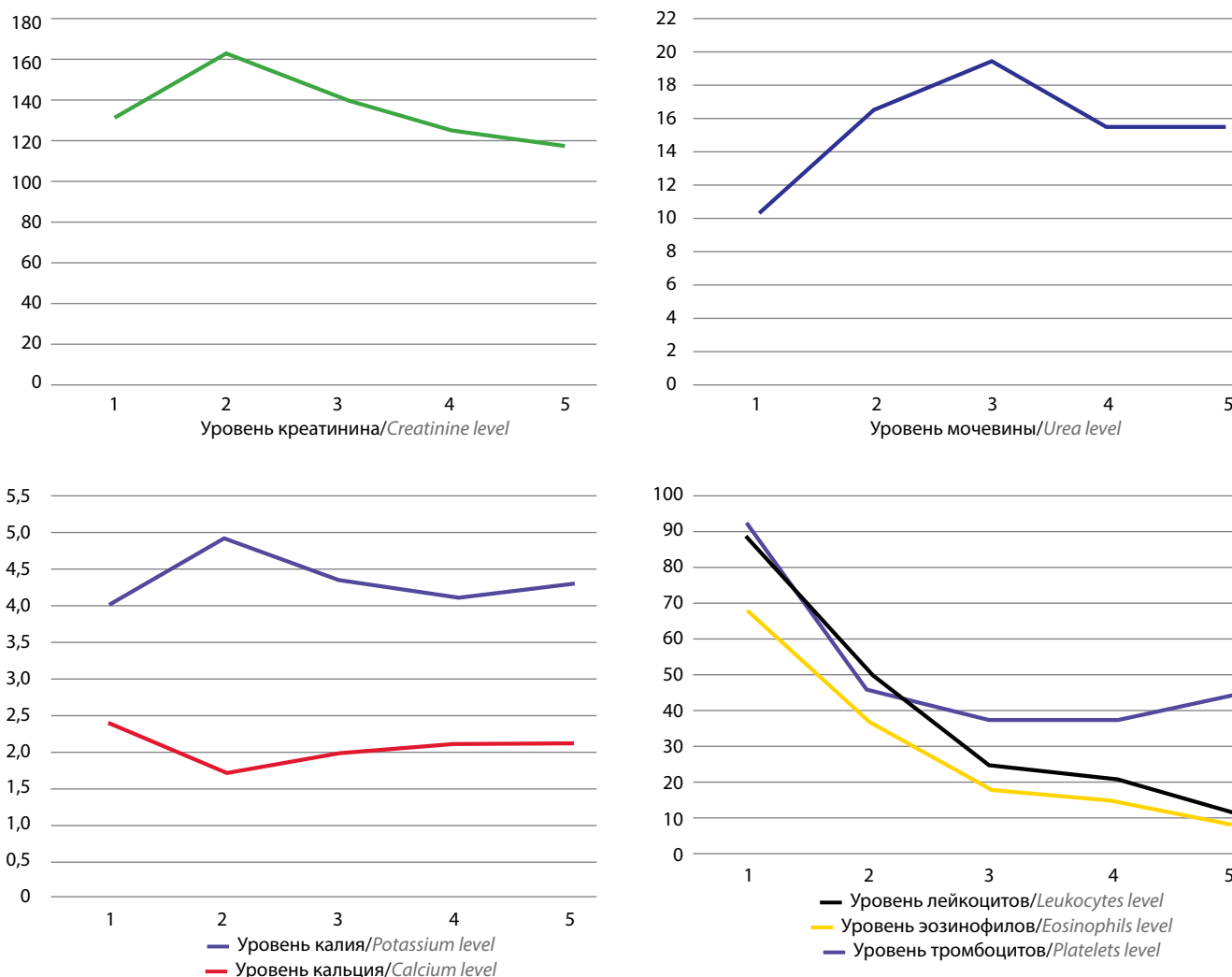


Рис. 3. Динамика изменений показателей общего и биохимического анализов крови (1–5-й день после введения брентуксимаб ведотина)

Fig. 3. Dynamics of Complete blood count and blood biochemistry (1–5th day after administration of Brentuximab vedotin)

данного осложнения в каждом конкретном случае. Пациенты с риском развития синдрома лизиса опухоли должны находиться под постоянным наблюдением

врача, получать интенсивную гидратацию с мониторингом функции почек, состояния сердечно-сосудистой и легочной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с. [Hematology: national guidelines. Ed.: O.A. Rukavitsin. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 775 p. (In Russ.)].
2. Семенова А.А. Клинико-морфологические особенности анапластических крупноклеточных лимфом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. [Semenova A.A. Clinical and morphological features of anaplastic large cell lymphomas. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.)].
3. Stein H., Foss H.D., Dürkop H. et al. CD30 (+) anaplastic large-cell lymphoma: review of its histopathologic genetic and clinical features. Blood 2000;96(12):3681–95. PMID: 11090048.
4. Falini B. Anaplastic large-cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. Br J Hematol 2001;114(4):741–60. PMID: 11564061.
5. ten Berge R.L., de Bruin P.C., Oudejans J.J. et al. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar pool prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Histopathology 2003;43(5):462–9. PMID: 14636272.
6. 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0402. PMID: 22614995.
7. Adcetris® FDA: полная информация о назначении. Неблагоприятные реакции. Доступно по: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s00051bl.pdf. [Adcetris®

- FDA: full appointment information. Adverse reactions. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s0005lbl.pdf. (In Russ.)].
8. Vakilav 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. DOI: 10.1177/2040620712443076. PMID: 23606932.
 9. Cairo M.S., Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3–11. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x. PMID: 15384972.
 10. Wang R., Li L., Zhang S., et al. A novel enediyne-integrated antibody – drug conjugate shows promising antitumor efficacy against CD30+ lymphomas. *Mol Oncol* 2018;12(3):339–55. DOI: 10.1002/1878-0261.12166. PMID: 29316337.
 11. Gandolfi L., Pellegrini C., Casadei B. et al. Long-term responders after brentuximab vedotin: single-center experience on relapsed and refractory hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. *Oncologist* 2016;21(12):1436–41. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0112. PMID: 27486201.

Вклад авторов

А.А. Семенова: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования;
М.С. Никитина, М.И. Ахмедов: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Semenova: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications on the article's topic, article writing;
P.A. Zeynalova: study design development;
M.S. Nikitina, M.I. Akhmedov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Семенова/A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 17.09.2018. Принята к публикации: 23.11.2018.

Article received: 17.09.2018. Accepted for publication: 23.11.2018.