

Брентуксимаб Ведотин (Адцетрис) в терапии Анапластической крупноклеточной лимфомы

к.м.н. Семенова А.А.

Отделение химиотерапии гемобластозов отдела
гематологии и ТКМ

«НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

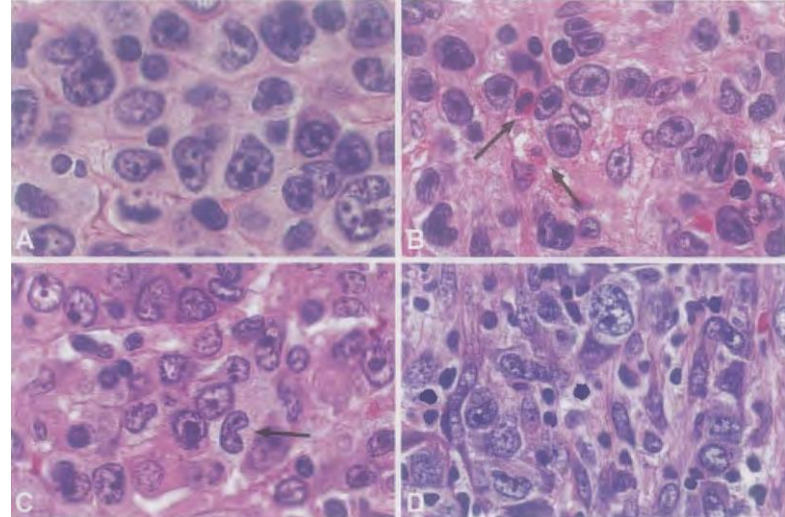


Показания:

- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения;
- лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток;
- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой.
- лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином
- лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии.

Краткий анамнез

- Мужчина 73 года
- Припухлость в области шеи слева
- По месту жительства выполнена биопсия
- **Гистология:** диффузный пролиферат из лимфоидных клеток разного размера с наличием крупных лимфоидных клеток
- **ИГХ:** CD4+, CD30+, PD-1+ (слабо), CD20-, CD21-, PAX5-, CXCL-13-, ALK-, Ki67 – 70%.
- **Диагноз:** ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома
- **Стадирование:** поражение левой доли щитовидной железы и лимфоузлов: подбородочных, поднижнечелюстных, шейных, верхнего средостения (IIA)



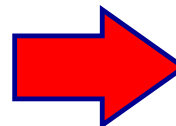
Коморбидность

- **Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия 3. ХБП 4. Ангиосклероз сетчатки:**
Линаглиптин (Транжекта) 3мг →, Глимепирид (Амарил) 4 мг →
Метформин (Глюкофаж-Лонг) 750 мг на ночь, Инсулин ~ 100 Ед/сут на фоне приема ГКС
- **Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. ГБ 2 стадия, 3 степень, риск 4. ХСН 1 ФК NYHA:**
Фозиноприл (Фозикард) 6,5 мг x 2, Кардиомагнил 1т/сутки
- **Гипотиреоз: L-T4 200 мкг/сут**
- **Аксиальная грыжа ПОД 2-3 ст. Антральный рефлюкс гастрит (НР – ассоциированный):**
Нольпаза 40 мг, Фосфалюгель x 3/сут

Терапия

СНОР x 8 курсов

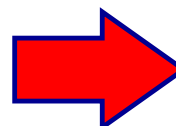
- циклофосфан 650 мг/м² в/в кап день 1;
- доксорубин 50 мг/м² в/в кап день 1;
- винкристин 2 мг в/в стр день 1;
- преднизолон 40 мг/м² в/в кап дни 1-5



**прогрессирование
заболевания**

ViGePP x 2 курса

- винорельбин 25 мг/м² в/в кап день 1 и 8;
- гемцитабин 800 мг/м² в/в кап день 1,8,15;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь дни 1–7;
- преднизолон 60 мг/м² внутрь дни 1-15)



**прогрессирование
заболевания**

Повторная биопсия подмышечного л/у – диагноз Анапластической крупноклеточной ALK-негативной лимфомы - подтвержден

При поступлении

- ECOG PS – 2, гипертермия до 38,5
- Увеличение л/у на шее до 2,5 см
- Симптомокомплекс:
 - бледность кожных покровов и видимых слизистых без элементов сыпи и зуда
 - эпизодический непродуктивный кашель
 - гепатоспленомегалия
 - диарея

При поступлении

- **ОАК** (окт. 2017): **WBC 87** тыс кл/мкл (**EO 60 тыс / 70%**; **LYMPH 3,23** тыс кл/мкл; **MONO 7,74** тыс кл/мкл), RBC 3,81 млн кл/мкл, Hb 11,60 г/дл, HCT 34,80%, PLT 214 тыс кл/мкл, СОЭ 15 мм/час.
- ***ОАК** (дек. 2016) **перед 1 СНОР**: WBC 6,30 тыс кл/мкл (**EO 0,39 тыс / 8%**; LYMPH 1,94 тыс кл/мкл; MONO 0,64 тыс кл/мкл), RBC 4,08 млн кл/мкл, Hb 12,30 г/дл, HCT 37,10%, СОЭ 12 мм/час.
- **Б/Х** (окт. 2017): **Глюкоза 6,6** ммоль/л, **Мочевина 10,8** ммоль/л, **Креатинин 131** мкмоль/л, Билирубин общий 5,9 мкмоль/л, Общий белок 73,1 г/л, АСТ 17,9 Ед/л, **ЛДГ 735** Ед/л.
- **Коагулограмма** (окт. 2017): АЧТВ 28,9 сек, Фибриноген 430 мг/дл, Протромбин 54%, МНО 1,41, **Д-димер 2,87** нг/мл, **АДФ 30%**.

Костный мозг

- **Миелограмма:** пунктат клеточный. Значительно увеличено число эозинофилов (**72 %**). Сужен нейтрофильный и эритроидный росток.
- **Гистология (трепанобиопсия подвздошной кости):**
миелопролиферативное заболевание с эозинофилией?
Рекомендовано выполнение генетических исследований

ЭОЗИНОФЕЛИИ диагностируется у 7% пациентов (1)

По этиологии:

- **реактивные** (неклональные) при гельминтозах, аллергических состояниях, болезнях соединительной ткани, солидных опухолях, лимфомах. Как правило, успешное лечение основного заболевания приводит к нормализации числа эозинофилов в крови.

- **клональные** эозинофилии, сопровождающие некоторые болезни кроветворной системы, характерны для (МПЗ).

Диагностика - 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**, **c-KIT**.

- **идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС)**



Костный мозг

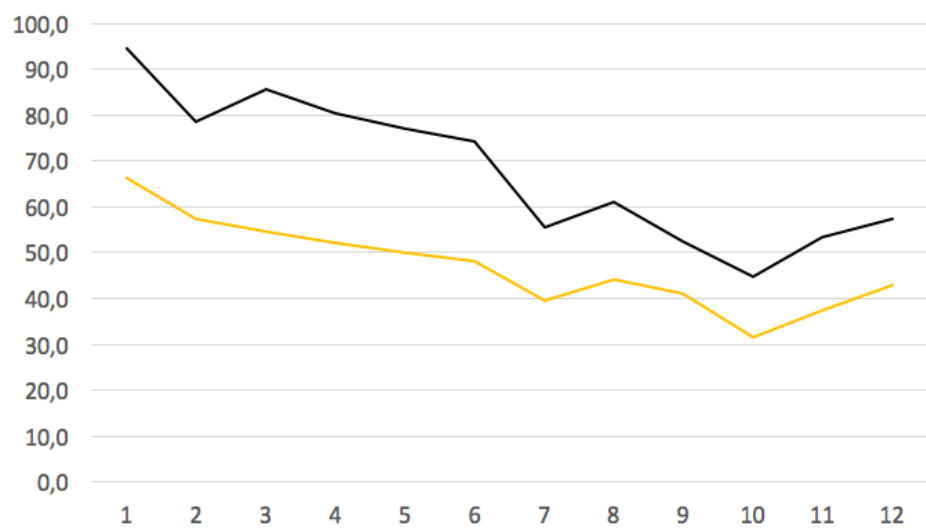
- **Цитогенетика:** выявлен клон с гиперплоидным набором хромосом и комплексными перестройками кариотипа. **FISH t(9;22) – отриц**
- **RT-PCR:** PGRFA, PGRFB, FGFR1, BCR/ABL, JAK2, MPL1 – **отриц**

Убедительных данных о миелопролиферативной природе и клональности эозинофилов не получено

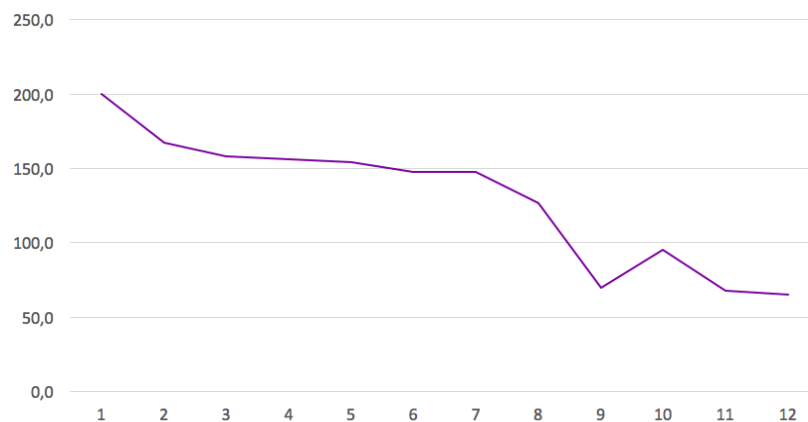
Терапия

Гидроксимочевина 2000 мг x 12 дней

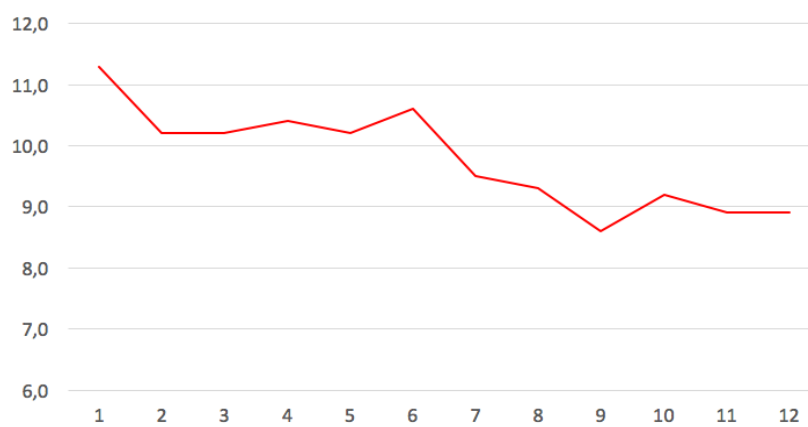
— лейкоциты — эозинофилы



тромбоциты



гемоглобин



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS FOR PTCL-NOS; EATL; MEITL; NODAL PTCL; TFH; FTCL^{a,f}

Second-line Therapy (with intention to proceed to transplant) and

Subsequent Therapy:

- Clinical trial preferred
- Preferred regimens
 - ▶ Single agents (alphabetical order)
 - ◊ Belinostat
 - ◊ **Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL^{d,h}**
 - ◊ Pralatrexate
 - ◊ Romidepsin
 - ▶ Combination regimens (alphabetical order)
 - ◊ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
 - ◊ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)
 - ◊ GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)
 - ◊ GemOx (gemcitabine, oxaliplatin)
 - ◊ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)

Second-line or Initial Palliative Intent Therapy (no intention to transplant) and Subsequent Therapy:

- Clinical trial preferred
- Preferred regimens (alphabetical order)
 - ▶ Belinostat
 - ▶ Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL^{d,h}
 - ▶ Pralatrexate
 - ▶ Romidepsin
- Other recommended regimens (alphabetical order)
 - ▶ Alemtuzumab^{d,j}
 - ▶ Bendamustine^d
 - ▶ Bortezomib^k (category 2B)
 - ▶ Cyclophosphamide and/or etoposide (IV or PO)
 - ▶ Gemcitabine
 - ▶ Lenalidomide^d

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS FOR ALCL^a

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS FOR AITL^a

Second-line Therapy (with intention to proceed to transplant) and

Subsequent Therapy:

- Clinical trial preferred
- Preferred regimens
 - ▶ Single agents (alphabetical order)
 - ◊ Belinostat
 - ◊ **Brentuximab vedotin for CD30+ AITL^{d,h}**
 - ◊ Romidepsin
 - ▶ Combination regimens (alphabetical order)
 - ◊ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
 - ◊ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)

Second-line Therapy (with intention to proceed to transplant) and

Subsequent Therapy:

- Clinical trial preferred
- Preferred regimens
 - ▶ **Brentuximab vedotin^d**
- Other recommended regimens
 - ▶ Single agents (alphabetical order)
 - ◊ Belinostat
 - ◊ Bendamustine^d
 - ◊ Crizotinib (ALK+ ALCL only)
 - ◊ Gemcitabine
 - ◊ Pralatrexate
 - ◊ Romidepsin
 - ▶ Combination regimens (alphabetical order)
 - ◊ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
 - ◊ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)
 - ◊ GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)
 - ◊ GemOx (gemcitabine, oxaliplatin)
 - ◊ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)

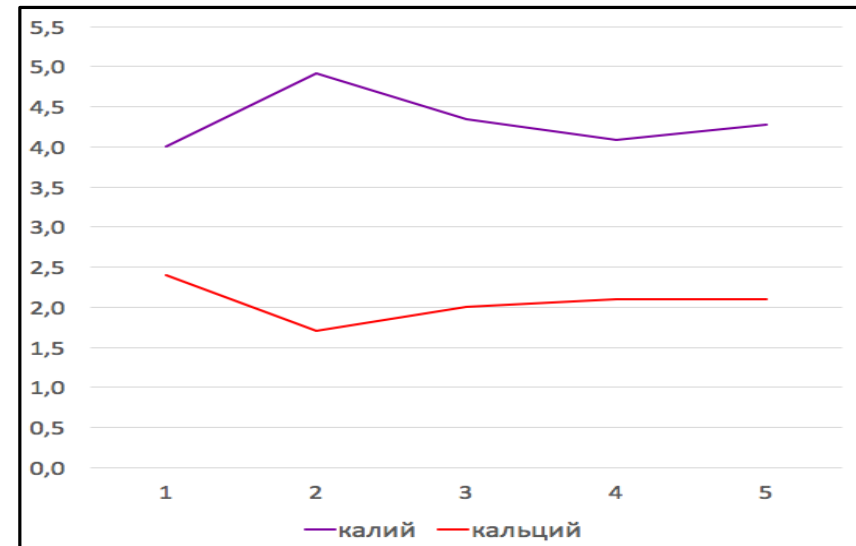
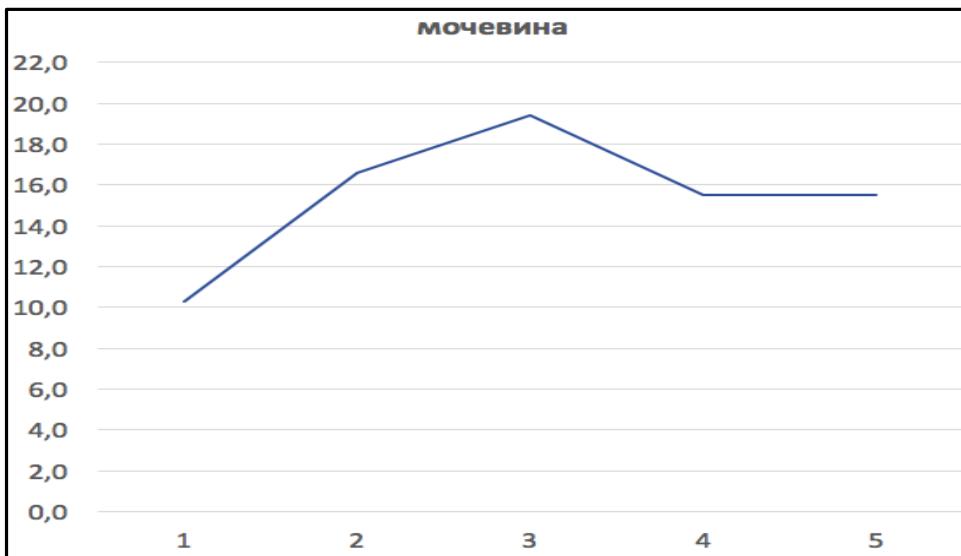
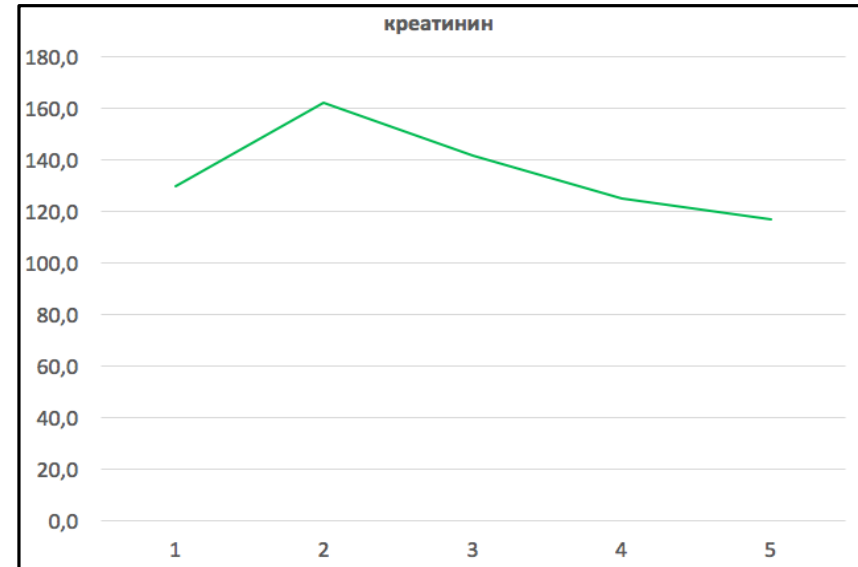
Терапия

После восстановления показателей тромбоцитов начата терапия **брентуксимаб ведотином (1,8 мг/кг – 150 мг в/в кап в течении 30 минут)**

На следующее утро (+13 часов) жалобы на:

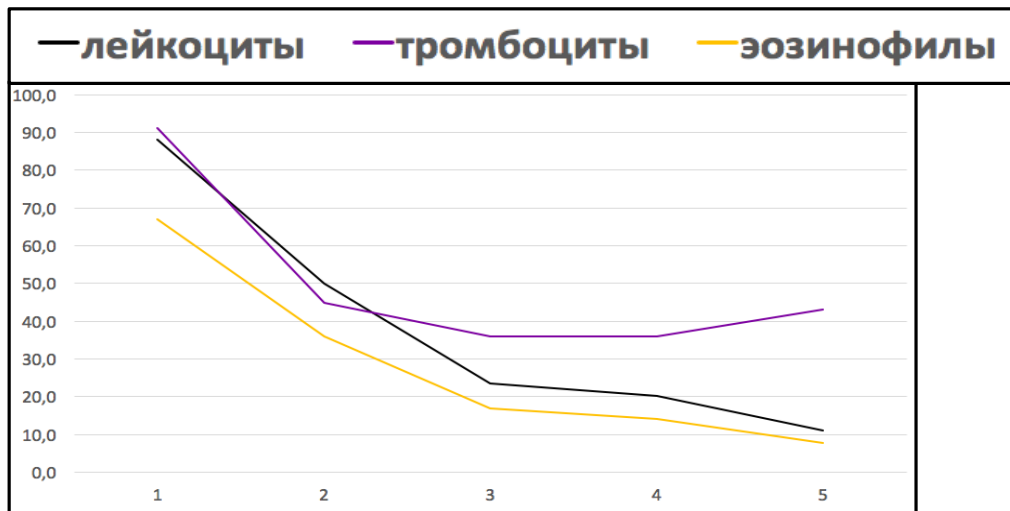
- одышку в покое
ЧД 30/мин, SpO₂ 92% (на воздухе)
- выраженную слабость
АД 100/60 мм рт.ст.
- задержку диуреза
400 мл/сутки на фоне стимуляции
диуреза

Тумор-лизис



1. Массивная инфузионная терапия
2. Вазопрессоры (допамин 2 мкг/кг/мин)
3. Стимуляция диуреза

Тумор-лизис



Уменьшение размеров л/у до 70%

На 3 сутки наблюдения в ОРИТ:

1. ЧД 16/мин, SpO₂ 99% (на воздухе)
2. АД 130/80 мм рт.ст.
3. 2500 мл/сутки на фоне стимуляции диуреза

Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study

Barbara Pro, Ranjana Advani, Pauline Brice, Nancy L. Bartlett, Joseph D. Rosenblatt, Tim Illidge, Jeffrey Matous, Radhakrishnan Ramchandren, Michelle Fanale, Joseph M. Connors, Yin Yang, Eric L. Sievers, Dana A. Kennedy, and Andrei Shustov

- Количество включенных в систематический обзор исследований по эффективности брентуксимаб ведотина – **9**
- Исследований, в которых зафиксирован тумор-лизис синдром - **1**
- Среди 58 включенных пациентов лишь у одного (**1,7%**) развился синдром распада опухоли после введения брентуксимаб ведотина
- Тумор-лизис синдром относится к редким осложнениям терапии брентуксимаб ведотином

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

**Семенова Анастасия
Александровна
semenova.ronc@gmail.com**