

refractory classic Hodgkin lymphoma. In this multicenter retrospective analysis from seven hematological centers in the Czech republic we have analysed real-life data of 39 patients treated between January 2015 and December 2021. Brentuximab vedotin was not administered in the previous treatment and the patients were at increased risk of subsequent lymphoma relapse with at least one defined risk factor. The median cycles of brentuximab vedotin administered was 8 (1–16), 82 % of the patients achieved complete remission during the treatment. The median follow-up was 28 months, the 2-year progression-free survival and overall survival were 66,2 % (95 % CI 0,52–0,85) and 95 % (95 % CI 0,82–1,00), respectively. The most common reason for treatment discontinuation was completion of 16 cycles administered (20,5 %) relapse/progression of the lymphoma (15,4 %) and symptomatic peripheral neuropathy as well, that was observed in various severity grades in 38,5 % patients overall. Our data have confirmed efficacy and safety of brentuximab vedotin consolidation therapy in the real-life clinical practice.

Key words: Hodgkin lymphoma, autologous transplantation, consolidation therapy, brentuximab vedotin.

Úvod

Až 90 % nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) může být vyléčeno pomocí účinné kombinované léčby první linie založené na chemoterapii a radioterapii, závisí ale i na věku pacientů a pokročilosti onemocnění (1). V případě relapsu nebo refrakterity na režim první linie jsou mladší pacienti (obvykle do 65 let), kteří jsou schopni intenzivní léčby, léčeni některým ze záchranných chemoterapeutických režimů obsahujícím deriváty platiny a/nebo gemcitabinu a jsou směřováni k podání vysokodávkované (HD) chemoterapie s provedením autologní transplantace kmenových hematopoetických buněk (ASCT) s očekávaným 5letým přežitím bez progresu kolem 50 % (2). Jejich prognózu však může ještě zlepšit následné podávání brentuximab vedotinu (BV), který je jedním z mála inovativních léčiv, která se uplatnila v běžné klinické praxi v léčbě nemocných s cHL. Brentuximab vedotin je konjugát monoklonální protilátky anti CD30 s léčivem monometylauristatinem E (MMAE). Po nitrožilním podání se BV naváže na povrchový antigen CD30 nádorových buněk, dojde k jeho endocytóze a intracelulárnímu uvolnění MMAE, které způsobí disrupci mikrotubulární sítě a buněčnou smrt. Dávkování BV je 1,8 mg/kg každé 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů, maximální doporučená jednotlivá dávka je 180 mg (3). Nádorové buňky u cHL silně exprimují CD30 antigen, a proto se u těchto nemocných může BV efektivně využívat i v jiných léčebných schématech (3). Limitací poměrně širokého léčebného využití je však stávající systém úhrad z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro úplnost uvádíme výčet aktuálních indikací pro cHL podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC):

- 1) Léčba dospělých pacientů s CD30 pozitivním cHL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT.
- 2) Léčba relapsu/refrakterního cHL po provedení ASCT.
- 3) Léčba relapsu/refrakterního cHL po nejmeně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
- 4) Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným cHL stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).

Indikace primární konsolidační terapie BV po ASCT je podložena výsledky randomizované multicentrické studie fáze III AETHERA s pacienty ve zvýšeném riziku dalšího relapsu (4). Jedná se o nemocné, kteří mají minimálně dva z těchto rizikových faktorů:

- 1) nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby,
- 2) nejlepší léčebnou odpověď na poslední záchrannou terapii byla parciální remise (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD),
- 3) přítomnost extranodálního postižení u relapsu před ASCT,
- 4) přítomnost B-symptomů u relapsu před ASCT,
- 5) podání dvou nebo více předchozích linií záchranné léčby.

Aktualizované výsledky studie AETHERA po pěti letech sledování ukazují, že přežití bez progresu (PFS) je u pacientů v rameni s brentuximab vedotinem signifikantně lepší ve srovnání s placebem; 5leté PFS 59 %, resp. 43 %, rozdíl v celkovém přežití (OS) nebyl signifikantní (5).

Na základě dalších retrospektivně analyzovaných patientských souborů pak bylo publikováno několik dalších studií, které vesměs potvrdily očekávaný benefit této léčby v běžné klinické praxi. Soubory nemocných nebyly jednotné, lišily se zastoupením tzv. „high-risk“ pacientů, i předchozí absolvovanou léčbou, a to včetně podávání brentuximab vedotinu v záchranné léčbě ještě před provedením ASCT.

Přehled dat získaných z reálné praxe s komentáři

Akay et al. publikovali výsledky BV konsolidační terapie po ASCT u 75 pacientů, kteří měli alespoň 1 rizikový faktor pro další relaps. Sedmáct pacientů (23 %) dostávalo BV už v rámci záchranné léčby. Plný počet 16 cyklů absolvovalo 56 % pacientů, 8 nemocných zemřelo během doby sledování (follow up, FU) na progresi lymfomu, 2 zemřeli na infekční komplikace. Dvouleté PFS a OS bylo 68 %, resp. 88 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky (AE) byly neutropenie (27 %) a periferní neuropatie (21 %), závažné AE (st. III a IV) byly popsány u celkem 21 % pacientů. Ukončení podávání BV kvůli AE bylo u 12 pacientů (16 %) (6).

Massaro a kol. prezentovali výsledky léčby 105 pacientů, 84 % bylo vysoce rizikových pro další relaps, 42 nemocných (40 %) mělo v předchozí léčbě BV. Tříleté PFS a OS bylo 63 % resp. 86 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla, podle očekávání, periferní neuropatie (12 %) (7).

Ještě lepší výsledky z reálné praxe byly zaznamenány v práci Marouf et al. z retrospektivní analýzy dat u 115 pacientů, z nichž 95 % bylo ve vysokém riziku dalšího relapsu a až 81 z nich (70 %) bylo předléčených BV v rámci záchranné léčby. Poměrně častý byl výskyt periferní neuropatie (43 %). Dvouleté