














# Relaps Refrakter Hodgkin Lenfomada Brentuksimab Vedotin Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

## Brentuksimab Vedotin Treatment in Relaps Refractory Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience

Derya KOYUN<sup>1</sup> , Güldane CENGİZ SEVAL<sup>1</sup> , Metin SK MEN<sup>2</sup> , Erman AKKUŐ<sup>2</sup> , Erden ATILLA<sup>1</sup> , Sinem CİVRİZ BOZDAĖ<sup>1</sup> , Pervin TOĖUOĖLU<sup>1</sup> , nder ARSLAN<sup>1</sup> , Taner DEMİRER<sup>1</sup> , Günhan GÜRMAN<sup>1</sup> , Osman İLHAN<sup>1</sup> , Meral BEKSAĖ<sup>1</sup> , Selami KoĖak TOPRAK<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İĖ Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İĖ Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Z

**AmaĖ:** Bu retrospektif Ėalıřmada relaps/refrakter (R/R) hodgkin lenfoma (HL) hasta grubunda brentuksimab vedotin (BV) tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermeyi amağlayan tek merkez deneyimimizi paylaştık.

**Hastalar ve Yöntem:** Temmuz 2000-Kasım 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takibi yapılan 18 R/R HL hastası dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 10'u erkek, ortanca yaşı 35.1 (22-58), ortanca takip süresi 43 ay (18-162) idi. Bütün hastalar ilk sıra ABVD (Doksorubusin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) tedavisi aldı ve otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulandı.

**Bulgular:** Tanıdan ilk BV uygulamasına kadar geÇen ortanca süre 36 (11-161) ay olup, 16 hasta OKHN, 2 hasta allojeneik nakil sonrası BV aldı. BV, 12 hastada 3 kr tedaviyi tamamlayarak, ortanca 5 kr verildi (2-16). BV alan 4 hastada tam yanıt (%22), 6 hastada parsiyel yanıt (%33), 4 hastada stabil hastalık (%22), 4'nde ise progresyon (%22) görüldü. BV tedavisine yanıtlı 10 hastanın 2'sinde (%20) ilk 12 ayda nüks gelişti ve sonrası ortanca 4 ayda eksitus (3-5) oldu. BV ile tedavi yanıtı alınamayan 8 hasta farklı tedaviler aldı. BV sonrası ortanca takip süresi 9 ay (1-27), 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %39'dur.

**SonuÇ:** BV R/R HL hasta grubunda nakil öncesi hastalık kontrolü sağlamada etkin olduğu gibi, nakil sonrası sonuğlarda da belirgin düzelme sağlayan, tolere edilebilir bir tedavi seğeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Relaps/refrakter; Hodgkin lenfoma; Brentuksimab vedotin

### ABSTRACT

**Objective:** In this retrospective study, we shared our single-center experience aimed to evaluate the efficacy and safety of brentuximab vedotin (BV) treatment in relapsed/refractory (R/R) hodgkin lymphoma (HL) patients.

**Patients and Methods:** Between July 2000 and November 2018 we analyzed a total of 18 R/R HL patients in our hematology clinic. There were 8 (44.5%) female, 10 (55.5%) male patients. Median age was 35.1 years (range, 22-58 years). The median time of follow-up was 43 months (range, 18-162 months). All patients received first line ABVD (Doxorubusin, Bleomycin, Vinblastine, Dakarbazine) treatment and autologous stem cell transplantation was applied.

**Results:** Median time from diagnosis to first BV treatment is 36 range, (11-161) months. 16 patients received BV after OKHN and 2 patients after allogeneic transplant. BV completed 3

**Makale atfı:** Koyun D, Cengiz Seval G, Skmen M, AkkuŐ E, Atilla E, Civriz Bozdađ S ve ark. Relaps refrakter hodgkin lenfomada brentuksimab vedotin kullanımı: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2021;5(1):1-4.

### Yazıřma Adresi

Derya KOYUN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İĖ Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

**Geliř:** 11.03.2021 - **Kabul:** 08.06.2021

**E-posta:** dr.deryakoyun@hotmail.com

cycles of therapy in 12 patients, with a median of 5 cycles (range, 2-16). The number of patients reaching complete remission was 4 (22%) and partial remission 6(33%), stable disease was 4 (22%), progressive disease 4 (22%). Relapse occurred in 2 (20%) of 10 patients who responded to BV treatment in the first 12 months and then median death time was 4 months (range, 3-5 months). The probability of one-year-overall progression-free survival was %39.

**Conclusion:** BV is a tolerable treatment option, seems providing pre-transplant disease control as well as significant improvement in post-transplant outcomes in R/R HL.

**Key Words:** Relapse/refractory; Hodgkin lymphoma; Brentuximab vedotin

## GİRİŞ

Hodgkin lenfoma (HL) genç erişkin hastalığı olup, 15-30 ve 55 yaş sonrası görülme sıklığı artar. İnsidansı bölgeler arasında farklılık göstererek, 0.4-3.6/100.000 arasında değişir (1). HL mevcut tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilir bir hastalık olup, 5 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir (2). Erken evre HL'da %10, ileri evrede %30-40 tedavi başarısızlığı görülür (3,4). Relaps refrakter (R/R) hastalarda, yüksek doz kemoterapiyi takiben olog kök hücre nakli (OKHN) standart tedavisi ile 5 yıllık sağkalım %35-50'dir (5,6). OKHN sonrası 1 yıl içinde R/R hastalarda sonlanım oldukça kötü olup tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Brentuksimab vedotin (BV), anti-CD30 monoklonal antikor ve yapay antimikrotubulin olan monometil auristatin E'nin peptid bağı ile bağlanmasıyla oluşur. BV R/R HL'da oldukça etkin olup, BV ile OKHN sonrası progrese olan ve daha önce en az 2 farklı kemoterapi almış hastalarda toplam yanıt oranı (TYO) %75, ortalama genel sağkalım (GS) 22.4 aydır. R/R çoğu hastada BV ile ortalama 53 ay tam yanıt görülür ve OKHN sonrası tedavi uygulanan yüksek risk hastalarda 16 sıklüse kadar progresyonsuz sağkalım (PSK) avantajı sağlar (7,8). Biz bu çalışmada tek merkez R/R HL hastalarında BV'nin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2000- Kasım 2018 tarihleri arasında tanı almış  $\geq$  18 yaş, verileri tam olan 18 R/R CD30-pozitif, ECOG performans skalası 0-2 olan HL hastası dahil edildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 04/03/2021 tarih ve İ2-160-21 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Hasta, hastalık, tedavi ve sonuçları hastanemiz veri tabanından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Bütün hastaların demografik özellikleri, tedavi öncesi fizik muayene, laboratuvar test, radyolojik değerlendirmeleri BT veya PET/BT (Pozitron emisyon tomografisi) belirlendi. BV nakile köprü veya kurtarma tedavisi olarak en fazla 16 sıklüs verildi. Tüm hastalara BV 1.8 mg/kg dozunda üç haftada bir, 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulandı.

Tedavi süresince en iyi yanıt uluslararası çalışma grubunun malign lenfomada revize edilmiş yanıt kriterlerine göre PET/BT veya BT ile belirlenerek 3 aylık aralıklarla de-

ğerlendirildi (9). PSK ise tanı tarihinden hastalık progresyonu veya ölüm tarihine kadar hesaplandı. Tedavi boyunca TYO, PSK ve ilaç ilişkili yan etkiler değerlendirildi. Sağkalım dağılımı, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak PSK ile gruplar arasındaki farklar long-rank ile hesaplandı.

Çalışmamızın sonuçları "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon işaretli sıralar testi istatistiksel yöntem olarak uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 18 hastanın demografik ve klinik karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastaların 10 (%55)'u erkek, 8 (%45)'i kadın olup yaş ortalaması 35.1 (22-58) ortanca takip süresi 43 ay (18-162 ay) idi. Hastalık alt tiplerine göre hasta dağılımı; 15 (%83) nodüler sklerozan, 2 (%11) klasik tip, 1 (%5.6) miksellüler tip HL, 11 (%61) hasta primer refrakter olup, PET/BT'de dalak tutulumu 1 hastada (%0.6) bulunmaktadır.

Tüm hastalara ilk sırada ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) verildi. Yanıt elde edilen 9 hastadan 4 (%44)'ünde ilk 12 ay içinde nüks gelişti. Tanıdan ilk BV uygulamasına kadar geçen ortanca süre 36 ay (11-161 ay) olup, BV uygulamasından önce hastalar ortanca 4 sıra (1-6) tedavi aldı. Tüm hastalara OKHN uygulandı. 16 (%89) hastada OKHN sonrası BV verildi. 2 hasta allojenik nakil sonrası BV aldı.

BV, ortanca 5 kür verildi (2-16). 12 hasta 3 kür tedaviyi tamamladı (%67). 4 (%22) hastada tam yanıt, 6 (%33) kısmi yanıt, 4 (%22) stabil hastalık ve 4 (%22) progresyon görüldü; TYO %83.3'tür. Tedaviye yanıt veren 10 hastanın 2 (%20)'sinde 12 ay içerisinde nüks görülmüş olup, nüks sonrası ortanca 4 ayda (3-5) öldü. BV ile tedavi yanıtı alı-

**Tablo 1. Hasta demografik ve klinik karakteristik özellikleri**

Cinsiyet (Erkek/Kadın)	10/8
Ortalama yaş	35.1 (22-58)
HL Alt tipi	
Nodular sklerozan	15 (%83.3)
Klasik tip	2 (%11.1)
Mikst sellüler tip	1 (%5.5)
Tanı anında evre	
Evre I-II	7 (%38.8)
Evre III-IV	11 (61.1)
B semptomu	
Var	9 (%50)
Yok	9 (%50)
Radyoterapi	
Var	4 (%22.2)
Yok	14 (%77.7)
İlk basamak tedaviye yanıt	
Tam yanıt	7 (%38.8)
Kısmi yanıt	2 (11.1)
Stabil hastalık	2 (11.1)
Progresif hastalık	7 (%38.8)
İkinci sıra tedavi protokolleri	
DHAP	8 (%44.4)
ESHAP	4 (%22.2)
GDP	4 (%22.2)
MOPP	1 (%5.5)
BV	1 (%5.5)
OPKHN	
Var	18 (%100)
Yok	0
Allojeneik kök hücre nakli	
Var	4 (%22.2)
Yok	14 (%77.7)

namayan 8 hastada farklı tedaviler (nivolumab, GDP, vorinostat, sirolimus, allojeneik nakil) kullanıldı ve bu gruptan 1 hasta öldü. BV tedavisi sonrası ortanca takip süresi 9 ay olup (1-27), 1 yıllık-PSK %39'dur.

BV alan hastaların 4'ünde (%22) tedavinin kesilmesini gerektirmeyen minör yan etkiler (ciltte hiperemi, kosta-larda hassasiyet, idrarda yanma, el ve ayaklarda uyuşma, ishal) gelişti.

### TARTIŞMA ve SONUÇ

R/R HL hastalarında BV tedavisinin kabul edilebilir ilaç ilişkili toksisitelere rağmen etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdik.

BV, R/R HL tedavisinde etkin olup, ilk sırada AVD ile kullanılmaya başlanmıştır (8,10). Gemsitabin, vinblastin, bendamustin veya MOOP/ABVD tedavi tekrarına göre yanıt oranı karşılaştırılabilir düzeydedir (11-14). OKHN sonrası nüks görülen hastaların yaklaşık üçte birinde BV ile tam remisyona gözlenir (15). BV tedavisinde görülen nötropeni, trombositopeni, febril nötropeni gibi yan etkiler, çoklu kemoterapilerle yapılan tedavilere göre belirgin azdır (15). En sık yan etki antimikrotübül ilaç grubunda gözlenen grade 1-2 periferik nöropati olup, %80 geri dönüşlüdür. Çalışmamızda 4 (%22) hastada minör yan etkiler (ciltte hiperemi, kosta-larda hassasiyet, idrarda yanma, el ve ayaklarda uyuşma, ishal) gelişmiştir. Bu yan etkileri hastalar semptomatik tedavi ile kolay tolere edilebilmiştir.

Younes ve arkadaşları faz 2 çalışmasında relaps refrakter hasta grubunda %75 toplam yanıt, %34 tam yanıt alınmıştır (8). Geniş hasta popülasyonunun değerlendirildiği farklı çalışmalarda bu sonuç değişmektedir (16,17). Çalışmamızda bu oran %55 olup, çok kötü prognoza sahip olan bu hasta grubunda yine de tatmin edici düzeydedir. %39 olan bir yıl-PSK oranı mevcut çalışmalarla benzer olup, toplam yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım düşük saptanmıştır. Bu sonuç; çalışmaya dahil edilen hastaların tedaviye dirençli olması, BV kür sayısının az olması ve öncesinde alınan çok sıra tedaviden kaynaklanabilir.

Diğer tedaviler altında nüks eden ya da remisyona girmeyen bu hasta grubunda %22 tam yanıt, %33 kısmi yanıt, %22 stabil hastalık izlenmiştir. Yanıt alınan %55 hastanın %20'sinde 12 ay nüks görülmüş olup, bu hastaların erken dönemde yakın takibi önemlidir.

BV, nüks CD30+ HL hastalarında güvenilir bir alternatif tedavi olma yolunda ilerlemektedir. HL'da Reed Sternberg hücrelerinin CD30'u yüksek oranlarda ekspresyonu ve brentuksimab tedavilerinin etkisini bu reseptör üzerinden göstermesi, sonuçlar konusunda araştırmacıları umutlandırmaktadır. Mevcut sonuçlar başarılı sağkalım verileri içerirse de daha ileri çalışmalarla araştırmak gerekli görünmektedir.

### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 04/03/2021 tarih ve İ2-160-21 karar numarası ile onay alındı.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: DK, GCS Verilerin toplanması: MS, EA; Makalenin yazımı: DK, GCS, MS; Onaylama: Tüm yazarlar.

## KAYNAKLAR

1. Zhou L, Deng Y, Li N. Global, regional and national burden of Hodgkin Lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 global burden of disease study. *J Hematol Oncol* 2019; 12:107.
2. SEER. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA. Accessed date: 29 September 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
3. Armitage J. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:653-62.
4. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009;497-506.
5. Lazarus H, Rowlings P, Zhang M. Autotransplants for hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J. Clin Oncol* 1999;17:534.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M. 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;359:2065-71.
7. Moskowitz CH, Nademanee A. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;6736:60165-9.
8. Younes A, Gopal AK. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
10. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III and IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:331-44.
11. Bonfante V, Santoro A, Viviani S. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997;15:528-34.
12. Moskowitz AJ, Hamlin PA. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-60.
13. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: Results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:2615-9.
14. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol* 1998;16:584-8.
15. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071-9.
16. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. *Hematol Oncol* 2018;36:174-81.
17. Pavone V, Mele A, Carlino D. Brentuximab vedotin as salvage treatment in Hodgkin lymphoma naïve transplant patients or failing ASCT: the real life experience of Rete Ematologica Pugliese. *Ann Hematol* 2018;97:1817-24.