

Rozvoj rezistentní GvHD u pacientky léčené nivolumabem pro relaps Hodgkinova lymfomu po alogenní nepříbuzenské transplantaci

Development of Resistant GvHD in a Patient Treated with Nivolumab for Hodgkin's Lymphoma Relapse after Allogeneic Unrelated Transplantation

Steinerová K., Jindra P., Lysák D., Karas M.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Alogenní transplantace krvevorných buněk je jednou z léčebných možností u nemocných s relabujícím či refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (classic Hodgkin's lymphoma – cHL). V případě relapsu onemocnění po transplantaci jsou další možnosti léčby limitované (např. podání infuze dárcovských lymfocytů, brentuximab vedotin, bendamustin či jiná chemoterapie), s nejistým výsledkem, co se týče tolerance pacientem i dosažení dlouhodobé remise onemocnění. Jednou z možností dosažení remise je podání PD-1 inhibitoru nivolumabu. Nivolumab patří mezi tzv. PD-1 checkpoint inhibitory a je kromě dalších onemocnění indikován i pro léčbu relapsu cHL po autologní transplantaci krvevorných buněk. Pro léčbu relabujícího cHL po autologní transplantaci krvevorných buněk má nivolumab od září roku 2018 schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv i v České republice. Léčba nivolumabem je však provázána zvýšeným rizikem rozvoje fatální akutní reakce štěpu proti hostiteli. **Případ:** Článek popisuje rozvoj rezistentní akutní reakce štěpu proti hostiteli u pacientky po alogenní nepříbuzenské transplantaci léčené pro relaps Hodgkinova lymfomu nivolumabem. **Závěr:** Naše kazuistika ve shodě s literaturou prokazuje výbornou efektivitu podání PD-1 inhibitorů, ale i nutnou obezřetnost při podání u pacientů po alogenní transplantaci krvevorných buněk. Podání nivolumabu těmto pacientům je třeba v kontextu známých rizik indikovat přísně individuálně a zvažovat vždy i jiné možnosti léčby relapsu.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – PD-1 inhibitor – nivolumab – GvHD – transplantace

Tato práce byla podpořena Projektem institucionálního výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR – FNPI 00669806.

This work was supported by Research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic – FNPI 00669806.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Steinerová
Hematologicko-onkologické
oddělení
FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: steinerovak@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2018

Přijato/Accepted: 12. 12. 2018

doi: 10.14735/amko201966

Summary

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is one of the therapeutic options for patients with relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma (cHL). In the case of disease relapse after transplant, other treatment options are still limited (for example donor lymphocyte infusion, and chemotherapy with brentuximab, bendamustine, or other agents) with uncertain outcomes in terms of patient tolerance and long-term disease remission. One way to achieve remission is administration of the PD-1 inhibitor nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor. Nivolumab is also indicated for the treatment of cHL relapses after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Since September 2018, nivolumab has been approved by the State Institute for Drug Control in the Czech Republic for treatment of cHL autologous hematopoietic stem cell transplantation relapse; however, treatment with nivolumab is accompanied by an increased risk of developing fatal, acute graft-versus-host disease. **Case:** The article describes the development of resistant acute graft-versus-host disease in a patient who had received allogeneic-unrelated transplantation and nivolumab treatment for Hodgkin's lymphoma relapse. **Conclusion:** Our case study, as well as the literature review, demonstrates the excellent efficacy of PD-1 inhibitors, but also cautions against the administration of these agents in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Administration of nivolumab to these patients should be done on a strictly individual basis in the context of known risks, and consideration should be given to other treatment options.

Key words

Hodgkin's lymphoma – PD-1 inhibitor – nivolumab – GvHD – transplantation

Úvod

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (allogeneic hematopoietic cell transplantation – allo-HCT) představuje jednu z léčebných možností u nemocných s relabujícím a refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (classic Hodgkin's lymphoma – cHL) po selhání vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací hemopoetických kmenových buněk (autologous hematopoietic stem cell transplantation – ASCT). I přes provedení allo-HCT zůstává riziko relapsu relativně vysoké, s pravděpodobností doby do progresse (progression free survival – PFS) ve 3 letech 30–60 % [1,2]. V případě relapsu lymfomu po allo-HCT jsou další léčebné možnosti limitované (podání infuze dárčových lymfocytů, brentuximab vedotin, bendamustin či jiná chemoterapie), s nejistým výsledkem, co se týče tolerance pacientem i dosažení dlouhodobé remise onemocnění [3]. V současné době je v léčbě relapsu cHL po ASCT možné použít i nivolumab, který může být podáván i nemocným s relapsem po allo-HCT [4]. Nivolumab (Opdivo®) je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a restartuje imunitní reakci proti nádorovým buňkám. Nivolumab patří mezi tzv. PD-1 checkpoint inhibitory a je indikován nejen v léčbě relapsu cHL po ASCT, ale i v léčbě pokročilého metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, renálního karcinomu, skvamózního karcinomu hlavy a krku a uroteliálního kar-

cinomu. Pro léčbu relabujícího HL po ASCT má nivolumab od září 2018 schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) i v ČR [5]. Oprávněné obavy však u aplikace PD-1 inhibitorů u pacientů po alogenní transplantaci vzbuzuje především zvýšené riziko vzniku nemoci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GvHD) [6]. Naše kazuistika popisuje pacientku s cHL relabujícím po alogenní transplantaci hemopoetických kmenových buněk (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allo-SCT) léčenou nivolumabem s následným rozvojem steroidně rezistentní akutní nemoci štěpu proti hostiteli (acute graft versus host disease – aGvHD) s febriliemi, postižením sliznice dutiny ústní a jater.

Kazuistika

Šestatřicetiletá nemocná s diagnózou cHL typu nodulární sklerózy, klinické stadium IIIA, byla léčena od července 2012. V úvodu byly podány čtyři cykly chemoterapie ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s dosažením parciální remise (partial response – PR) dle vyšetření počítačovou tomografií (computed tomography – CT) a následnou klinicky patrnou progresí uzlin na krku (histologicky neverifikována), pro kterou byly indikovány dva cykly „záchranné“ chemoterapie DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina) s dosažením druhé PR. Po přípravě vysokodávkovanou chemoterapií BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) byla v březnu 2013 provedena ASCT s dosažením PR následovaná druhou progresí, pro kte-

rou byla v září 2013 provedena druhá ASCT po přípravě BEAM s efektem třetí PR. V prosinci 2013 byla zjištěna třetí progresse onemocnění a zahájena chemoterapie CEVD (lomustin, etoposid, vinblastin), po prvním cyklu došlo k regresi uzlinového postižení, avšak před dalším cyklem nemoc opět v progresi. Byla zahájena aplikace brentuximabu vedotinu (Adcetris®), podány celkem tři cykly s dosažením PR a zároveň nalezen vhodný nepřibuzný dárce krvetvorných kmenových buněk. V únoru 2014 byla provedena nepřibuzenská allo-HCT od plně 10/10 HLA (lidský leukocytový antigen) shodného dárce. Potransplantační průběh byl komplikován rozvojem aGvHD stupně 2 dle Glucksberga s postižením sliznice dutiny ústní, jater a febriliemi, s dobrou odpovědí na kortikoterapii, v dalším období recidiva GvHD při pokusu o redukci kortikoterapie, s nutností opětovného navýšení imunosuprese. Po transplantaci bylo dosaženo kompletní remise dle vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET)/CT, od ledna 2015 ale opět intermitentně zachycována PET pozitivita v lymfatických uzlinách na krku, v pravé axile a pravé submandibulární oblasti, nálezy však byly dlouhodobě stacionární. V březnu 2017 došlo klinicky k nárůstu velikosti submandibulární uzliny, rozvoji neurologických obtíží v oblasti dolních končetin a zároveň vícečetná PET pozitivita uzlin nad i pod bránicí, expanzivně rostoucí infiltrát obratle Th7 a žeber, nález byl hodnocen dle deauvillského schématu jako skóre 5. Bylo provedeno his-

tologické vyšetření submandibulární uzliny a verifikován relaps cHL. Od dubna 2017 byla zahájena aplikace nivolumabu ve standardním dávkovacím schématu, v té době nemocná na malé dávce kortikosteroidů (Medrol 8 mg/den). Byly podány celkem dvě dávky nivolumabu, dle kontrolního CT vyšetření došlo k regresi nálezů na uzlinách, ústupu neurologických potíží a zmenšení infiltrátu v oblasti obratle Th7. Další průběh však současně komplikován rozvojem febrilií, aftózní stomatitidy a elevací jaterních testů. Po vyloučení jiných příčin hodnocena tato komplikace jako nivolumabem indukovaná aGvHD stupně 4 dle Glucksberga a byla zahájena kombinovaná imunopresivní terapie cyklosporinem A a Solu-Medrolem v dávce 1 mg/kg. Při této léčbě došlo k pozvolné regresi nálezů na sliznici dutiny ústní a vymizení febrilií. Hodnoty transamináz po počáteční další progresi též s mírnou tendencí ke zlepšení, avšak hladina bilirubinu s trvajícím nárůstem (tab. 1). Pacientka po celou dobu klinicky stabilní, v den +41 od první dávky nivolumabu její situace náhle komplikována deteriorací celkového stavu s bolestmi hlavy a zvracením. Na CT vyšetření byl prokázán prokrvácený útvar v zadní jámě lební bilobulárního tvaru, diferen-

Tab. 1. Laboratorní hodnoty.

	2. nivolumab	rozvoj aGvHD	1 týden IS léčby	2 týdny IS léčby
bilirubin (μmol/l)	3	277	468	617
AST (μkat/l)	0,89	24,7	6,38	2,24
ALT (μkat/l)	1,35	19,72	10,43	5,86
GGT (μkat/l)	0,82	22,84	23,44	16,86
ALP (μkat/l)	1,41	25,12	16,46	10,15

aGvHD – akutní nemoc štetu proti hostiteli, IS – imunoprese, AST – aspartát-aminotransferáza, ALT – alanin-aminotransferáza, GGT – gama-glutamyl-transferáza, ALP – alkalická-fosfatáza

ciálně diagnosticky zvažován nevyzrálý absces či tumor (obr. 1). Pacientka přeložena na neurochirurgickou kliniku s plánem operačního řešení, kde však v dalších hodinách zjištěno další expanzivně se chovající krvácení s utlačením mozkového kmene a následnou smrtí mozku (obr. 2). Pitva na přání rodiny nebyla indikována, etiologie útvaru tedy zůstává neobjasněna.

Diskuze

Léčba nemocných s cHL relabujícím po allo-SCT je obtížná a její výsledky jsou nejisté. Dosud používané postupy na-

bízejí dlouhodobou kontrolu nemoci jen u omezeného počtu pacientů. Jako nadějná se ukazuje léčba nivolumabem. Přestože dosud neexistují prospektivní studie srovnávající nivolumab s ostatními léčebnými postupy, omezená retrospektivní data prokazují jeho výbornou efektivitu u této velmi předlžené a rizikové populace pacientů. To dokládají i pilotní studie u nemocných s relapsem cHL po allo-HCT, které prokázaly vysokou účinnost s až 95 % celkových odpovědí, pravděpodobností PFS ve 12 měsících 58,2 % a zároveň relativně nízkou a zvladatelnou toxicitu [7]. Přes tyto nadějně výsledky je



Obr. 1. Útvar v zadní jámě lební.



Obr. 2. Expanzivní krvácení s utlačením mozkového kmene.

nutné mít na paměti zvýšené riziko rozvoje nivolumabem indukované GvHD [6]. Popisovaný rozvoj aGvHD byl zaznamenán u 30–50 % léčených pacientů, byl rezistentní na kombinovanou imunosupresi a ve vyšší míře se vyskytoval ve skupině nemocných s anamnézou předchozí GvHD po allo-HCT [6,7]. S ohledem na klíčovou roli T lymfocytů v patogenezi GvHD zkoumalo několik klinických studií úlohu cesty PD-1/PD-1L. Myší model s blokádu PD-1 prokázal, že cesta PD-1 je negativním regulátorem aloreaktivních CD4+ a CD8+ T buněk [8]. Blokáda PD-1 zvýšila letalitu z důvodu GvHD, která byla zprostředkována zvýšeným uvolňováním zánětlivých cytokinů. Toto zvýšení aktivity T buněk bylo přednostně zaznamenáno u cílových orgánů GvHD, jako je tlusté střevo a ileum, kde byla pozorována ztráta integrity epiteliálních buněk [8]. Při použití aloimunitního modelu GvHD Deng et al [9] ukázali, že výsledek interakce PD-L1/CD80 je ovlivněn přítomností nebo nepřítomností PD-1. V nepřítomnosti interakce PD-L1/PD-1 zvyšuje PD-L1/CD80 proliferaci aloreaktivních T buněk, což vede ke zhoršení GvHD. Tato práce ukazuje další mechanismus, jak blokáda PD-1 může způsobit zhoršení mortality z důvodů rozvoje GvHD. Vzhledem k absenci prospektivních dat nelze zatím definovat skupinu

pacientů, pro které je riziko rozvoje GvHD nepřijatelné. Z dostupných údajů se jeví zásadní předchozí prodělaná aGvHD. Naopak u nemocných s chronickou GvHD je riziko rozvoje GvHD po aplikaci nivolumabu srovnatelné se skupinou těch, kteří v potransplantačním průběhu GvHD neprodělali. K rozvoji aGvHD v souvislosti s nivolumabem dochází relativně časně po aplikaci (v některých případech již po první infuzi), z tohoto důvodu je nutná frekventní monitorace v centrech se zkušenostmi s léčbou potransplantačních komplikací. Doporučeným postupem v případě rozvoje nivolumabem indukované aGvHD je aplikace metylprednisolonu v dávce 1–2 mg/kg hmotnosti, v případě nedosažení efektu v průběhu 24–48 hod pak posílení imunosuprese. Pro konkrétní doporučení však budou nutné další prospektivní studie. Závěrem lze říct, že naše kazuistika ve shodě s uvedenou literaturou [4,6,7] prokazuje výbornou efektivitu podání PD-1 inhibitorů, ale také nutnou obezřetnost při podání u pacientů po ASCT v rámci léčby relapsu cHL, např. i vstupní redukcí dávky (0,5 mg/kg) s následným navýšováním dle tolerance. Podání nivolumabu pacientům s relapsem cHL po allo-HCT je třeba v kontextu známých rizik indikovat přísně individuálně a zvažovat vždy i jiné možnosti léčby relapsu.

Literatura

- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM 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): 1279–1287. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.014.
- Raiola A, Dominietto A, Varaldo R et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(2): 190–194. doi: 10.1038/bmt.2013.166.
- Rashidi A, Ebad M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4): 521–528. doi: 10.1038/bmt.2015.332.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
- Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.
- Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K et al. Association between GvHD and nivolumab in the FDA adverse event reporting system. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(10): 1463–1464. doi: 10.1038/bmt.2017.158.
- Herbaux C, Gauthier J, Brice P et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129(18): 2471–2478. doi: 10.1182/blood-2016-11-749556.
- Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltis-Mortari A et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN- γ -dependent mechanism. *J Immunol* 2003; 171(3): 1272–1277.
- Deng R, Cassidy K, Li X et al. B7H1/CD80 interaction augments PD-1-dependent T cell apoptosis and ameliorates graft-versus-host disease. *J Immunol* 2015; 194(2): 560–574. doi: 10.4049/jimmunol.1402157.