

MOSUNETUZUMAB V MONOTERAPIJI PRI REFRAKTARNEM FOLIKULARNEM LIMFOMU – KLINIČNI PRIMER

Kristina Levpušček, dr. med.^{1,2}, dr. Tanja Južnič Šetina, dr. med.^{1,2},
Milica Miljković, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Folikularni limfom je indolentni ne-Hodgkinov B-celični limfom, pri katerem so ponovitve bolezni pogoste. Pri bolnikih, ki so prejeli vsaj dve liniji predhodnega sistemskega zdravljenja, je indicirano zdravljenje z mosunetuzumabom v monoterapiji. Slednje je proti CD20/CD3 usmerjeno bispecifično protitelo, ki poveže celice T s tarčnimi celicami in s tem povzroči celično smrt. Opisan klinični primer je prvi primer uporabe mosunetuzumaba v monoterapiji pri refraktarnem folikularnem limfomu v Sloveniji. Z zdravilom smo dosegli popolno remisijo bolezni, nadalje je indicirano klinično sledenje.

Ključne besede: folikularni limfom, mosunetuzumab, klinični primer

Klinični primer

65-letna bolnica brez pridruženih bolezni si je v letu 2019 zatipala povečane bezgavke v dimljah, kasneje tudi na vratu obojestransko. V aprilu 2020 je bila narejena ekscizija bezgavke na vratu. Histopatološko je bil potrjen folikularni limfom nizkega gradusa, s sledečim imunofenotipom: CD20 +, PAX-5+, bcl-2+, bcl-6+, CD10+ in CD3-, CD5-, Cyclin D1- in CD23-. Dokazali smo translokacijo bcl-2.

Ob prvem pregledu pri onkologu internistu je bolnica zanimala klasično B-simptomatiko. V kliničnem statusu smo beležili povečane bezgavke v vseh perifernih bezgavčnih ložah, laboratorijski izvidi so bili brez odstopanj. Histopatološka preiskava kostnega mozga je pokazala 5-% infiltracijo s folikularni limfom. PET-CT je pokazal številne metabolične aktivne limfomske infiltrate v bezgavkah nad in pod prepono ter v skeletu, primarni stadij bolezni IV.A.E. Indicirano je bilo klinično sledenje. Februarja 2021 je bil ugotovljen progres na vratu, citološko je bil potrjen folikularni limfom, CD20+. Bolnica je prejela paliativno obsevanje (RT) vratu. Aprila 2021 je bila predčasno pregledana zaradi novonastalega

nočnega potenja. Na CT-preiskavi je bil viden progres limfomskih infiltratov na primarnih lokalizacijah ter splenomegalija. Citološko je bil ponovno potrjen folikularni limfom, CD20+. Uveden je bil 1. red kemoterapije po shemi R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in metilprednizolon). Bolnica je med zdravljenjem navajala bolečine pod levim rebrnim lokom, zato je prejela RT vranice s celotno dozo 8 Gy. V avgustu 2021 je bila po petih cikli kemoterapije 1. reda hospitalizirana zaradi obsežnega levostranskega plevralnega izliva, citološko ponovno dokazan folikularni limfom, CD20+. Uveden je bil 2. red kemoterapije po shemi enkrat R-bendamustin in dvakrat G-bendamustin. Dosežena je bila remisija bolezni. Bolnica je decembra 2021 nadaljevala zdravljenje z avtologno transplantacijo krvotvornih matičnih celic. Kontrolni PET-CT je pokazal popolno remisijo. Indicirano je bilo vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, ki ga je bolnica zaradi dolgotrajne nevtropenije pričela prejemati aprila 2022. V decembru 2022 je bila ugotovljena ponovitev bolezni. PET-CT je pokazal metabolično aktivne bezgavke na vratu desno, v loži desne ključnice, desni pazduhi, aortokavalno in ob iliakalnem žilju. Uvedeno je bilo zdravljenje z mosunetuzumabom, ki ga je bolnica prvič prejela marca 2023. Prvi cikel je prejela v treh odmerkih, in sicer prvi, osmi in petnajsti dan. Od neželenih učinkov smo prvi dan pri bolnici beležili zaspanost, petnajsti dan je postala febrilna, prisoten je bil izpuščaj v predelu vratu. Opisani neželeni učinki so se uvrstili v sindrom sproščanja citokinov 1. stopnje (CRS). Bolnica je vse naslednje aplikacije mosunetuzumaba prejemala ambulantno, ob čemer je bila brez težav. Kontrolni PET-CT je po 10 aplikacijah pokazal popolni odziv na zdravljenje. Zadnjo 11. aplikacijo je bolnica prejela v oktobru 2023, s čimer je bilo zaključeno zdravljenje.

Razprava

Folikularni limfom je najpogostejši predstavnik indolentnih ne-Hodgkinovih limfomov, ki nastane zaradi nenadzorovanega razraščanja malignega kлона B-limfocitov. Povprečna starost ob diagnozi je 60 do 65 let. Zanj je značilna difuzna limfadenopatija, pogosto splenomegalija in v 70-90 % prizadetost kostnega mozga. Večino bolnikov odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni in kot taka velja za neozdravljivo. Izbira zdravljenja folikularnega limfoma je odvisna od bolnikovega splošnega stanja, starosti, pridruženih bolezni, simptomov in stadija (1).

Pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim folikularnim limfomom, ki so predhodno prejeli vsaj dva reda kemoterapije, je ena od možnosti zdravljenje s mosunetuzumabom v monoterapiji. Slednje je humanizirano bispecifično protitelo, usmerjeno proti CD20/CD3, ki

poveže celice T s tarčnimi celicami. Sočasna vezava na CD20 na celicah B in CD3 na celicah T povzroči aktivacijo slednjih. Prične se sproščanje perforina in grancimov, kar povzroči celično smrt celic B. Učinkovitost in varnost mosunetuzumaba v monoterapiji pri zdravljenju folikularnega limfoma so preverili v registracijski raziskavi faze II (GO29781). V raziskavi je sodelovalo 90 bolnikov, mediana starost je bila 60 let. Bolniki so morali predhodno prejeti vsaj dve liniji sistemskega zdravljenja, vključno z monoklonskim protitelesom proti CD20 in alkilirajočim citostatikom. Mediano število prejetih ciklov je bilo osem, čas opazovanja pa 18 mesecev. Popolno remisijo (CR) je doseglo 60 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, hipofosfatemija, hiperglikemija in anemija. Diagnoza sindroma sproščanja citokinov je v raziskavi temeljila na klinični sliki, na podlagi katere je bilo uvedeno podporno zdravljenje s tocilizumabom in/ali kortikosteroidi. Raziskava je pokazala dobro klinično učinkovitost in varnost zdravila, zato je bil mosunetuzumab aprila 2022 s strani Evropske agencije za zdravila odobren kot terapija 3. reda za zdravljenje refraktarnega folikularnega limfoma (2).

V decembru 2023 so bili objavljeni posodobljeni rezultati registracijske raziskave (GO29781) po treh letih spremljanja bolnikov po zaključenem zdravljenju z mosunetuzumabom. Po srednjem spremljanju 37,4 mesecev je 70 bolnikov (78 %) doseglo odziv, pri čemer je 54 bolnikov (60 %) doseglo popolno remisijo (CR). Srednje trajanje odziva (DOR) je bilo 35,9 mesecev. Po 30 mesecih spremljanja je bilo 72,7 % bolnikov, ki so dosegli CR, živih in v remisiji. Čas trajanja brez napredovanja bolezni (PFS) in celotno preživetje (OS) po 36 mesecih sta bila 43,2 % in 82,4 %. Pet bolnikov s ponovitvijo folikularnega limfoma je prejelo ponovno zdravljenje z mosunetuzumabom, od katerih so trije dosegli CR. Deplecija celic B in s tem povezana večja dovzetnost za okužbe, ki je bila zaznana po 2. ciklusu aplikacije, je po 18 mesecih izzvenela. Rezultati raziskave so bili skladni s prvotnimi (3).

Zaključek

Opisan klinični primer je prvi primer uporabe mosunetuzumaba v monoterapiji pri bolnici z refraktarnim folikularnim limfomom v Sloveniji. Dosežena je bila popolna remisija bolezni. Pri bolnici je predvideno nadaljnje redno spremljanje ter v primeru ponovitve bolezni ponovna uvedba zdravljenja z mosunetuzumabom. Trenutno potekajo dodatne raziskave uporabe mosunetuzumaba v kombinaciji s kemoterapevtiki in imunomodulatorji, ki obetajo možnosti ozdravitve.

Literatura

1. Jezeršek Novaković B, Boltežar L, Eberl A, Gašljević G, Grčar-Kuzmanov B, Jagodic M, Južnič Šetina T et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024 (citirano 15.01.2024). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>.
2. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
3. Schuster S, Sehn LH, Bartlett NL et al. Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥ 2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. San Diego, California: 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 2023 (citirano 15.01.2024). Dostopno na: <https://www.onclive.com/view/mosunetuzumab-monotherapy-continues-to-demonstrate-durable-responses-in-patients-with-relapsed-refractory-follicular-lymphoma-after-2-prior-therapies>