

Karol Wójcik

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Dziennym Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

Piksantron w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych — opis przypadku

Pixantrone therapy for refractory and relapsed diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL) after allogeneic stem cell transplantation — case report

Adres do korespondencji:

 Lek. Karol Wójcik
 Oddział Hematologii i Chorób
 Wewnętrznych z Pododdziałem Dziennym
 Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika
 Rydygiera w Krakowie
 e-mail: wojcik.karol10@gmail.com

 Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek 49-letniego pacjenta z rozpoznaniem w styczniu 2013 roku chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL-NOS, CS IVBX, IPI 3), z wczesną wznową po pierwszej linii leczenia (8 cykli RCHOP i IS-RT), z nawrotowym przebiegiem w kolejnych liniach leczenia, w tym także po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych od dawcy rodzinnego. Ciężko przeleczonego pacjenta ostatecznie zakwalifikowano do terapii piksantronem z początkowo obserwowaną chemiowrażliwością i częściową odpowiedzią na leczenie. Ostatecznie z powodu progresji klinicznej chłoniaka, narastania biochemicznych wykładników kardiotoksyczności oraz powikłań infekcyjnych leczenie przerwano w trakcie 4. cyklu. Pacjent zmarł po 4 latach i 10 miesiącach od rozpoznania.

Słowa kluczowe: nawrotowy oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B, piksantron, antracykliny, kardiotoksyczność, allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

ABSTRACT

The case report of a 49-year-old patient diagnosed with large B-cell lymphoma (January 2013, DLBCL-NOS, CS IVBX, IPI 3) with early relapse after a first line treatment (8 cycles RCHOP and IS-RT), with relapsing course in subsequent treatment lines, including allogeneic stem cell transplantation from a family donor. The heavy pretreated patient was finally qualified for Pixantrone therapy with initially observed chemosensitivity and a partial response to treatment. Finally, due to the clinical progression of lymphoma, the accumulation of biochemical markers of cardiotoxicity and infectious complications, treatment was discontinued during the 4th cycle. The patient died after 4 years and 10 months after diagnosis.

Key words: relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma, pixantrone, anthracyclines, cardiotoxicity, allogeneic stem cell transplantation

Wstęp

 Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) to heterogenna grupa agresywnych chłoniaków. Według danych epidemiologicznych chłoniaki DLBCL stanowią około 35% wszystkich

chłoniaków, w tym 80% chłoniaków agresywnych, z czego ponad połowa pacjentów z rozpoznaniem DLBCL ma więcej niż 65 lat, co ma duże znaczenie w wyborze strategii leczenia w sytuacji oporności lub wznowy. Pierwotna oporność na leczenie występuje w 10–15% przypadków, a nawrotowy przebieg choroby — w 20–30% przypadków.

Opis przypadku

Przypadek dotyczy 49-letniego mężczyzny bez chorób współistniejących, diagnozowanego z powodu narastającej od miesiąca limfadenopatii szyjnej oraz objawów ogólnych. W styczniu 2013 roku w badaniu histologicznym węzła chłonnego szyjnego rozpoznano DLBCL-NOS (CD20+, bcl2+, Ki67% ok. 95%), a w badaniu pozytonową tomografią emisyjną z wielorzędowym tomografem komputerowym (PET, *positron emission tomography*) — aktywną chorobę rozrostową w węzłach chłonnych na szyi, w śródpiersiu oraz miednicy małej, a także w tarczycy i kości ramiennej prawej. Ostatecznie ustalono stadium kliniczne IVB_X (wg Ann Arbor), IPI 3 (IR-2). Od stycznia do czerwca 2013 roku podano 8 cykli R-CHOP z efektem częściowej remisji ocenianej w badaniu PET. Guz tarczycy weryfikowano w biopsji jako naciek chłoniaka. Zmianę rezydualną napromieniano (45 Gy na tarczycę, 36 Gy na pakiet węzłów chłonnych szyjnych). We wrześniu 2013 roku uzyskano całkowitą remisję.

Remisja trwała 2 miesiące. W badaniu PET stwierdzono aktywność metaboliczną w tarczycy, węzłach chłonnych pachwinowych, mięśniach ściany jamy brzusznej, kościach talerzy biodrowych. Od grudnia 2013 roku do stycznia 2014 roku pacjent otrzymał 3 cykle ICE z efektem stabilizacji choroby. W lutym 2014 roku podano DHAP (deksametazon, cytarabina, platinol) w chemomobilizacji, kolekcjonowano komórki CD34+ z krwi obwodowej. Z uwagi na obserwowaną progresję kliniczną pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii O-IVAC (ofatumumab, ifosfamid, etopozyd, cytozar, metotreksat) (PLRG-8, protokół z 2011 r.). Leczenie było powikłane wstrząsem anafilaktycznym i septycznym. Po 2. cyklu O-IVAC udokumentowano w badaniu PET progresję choroby. Wobec braku remisji pacjenta zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (alloASCT, *allogeneic stem cell transplantation*) od dawcy rodzinnego (od brata bliźniaka niejednojąowego, w pełni zgodnego w HLA [HLA, *human leukocyte antigen*]). Procedurę przeprowadzono w dniu 26 maja 2014 roku, z kondycjonowaniem z bendamustyną, melfalanem i TBI (4 Gy). W profilaktyce choroby przeszczep-prze-ciwko-gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) stosowano cyklosporynę A i metotreksat. Ostrej GvHD nie obserwowano. W dobie +46. wystąpiły powikłania neurologiczne traktowane jako powikłanie autoimmunologiczne przeszczepu — ostatecznie rozpoznane jako ostra ruchowo-czuciowa polineuropatia aksonalna (pacjent leczony mykofenolanem mofetilu, dużymi dawkami sterydów i immunoglobulinami — dożylnie, z poprawą).

Pacjent pozostawał w remisji przez 7 miesięcy. W lutym 2015 roku w badaniu PET stwierdzono progresję w obrębie węzłów chłonnych pachwinowych i biodro-



Rycina 1. Guz skóry okolicy pachwiny prawej

wych. Zmiany napromieniano, dzięki czemu uzyskano całkowitą regresję.

Remisja trwała 12 miesięcy. Od kwietnia 2016 roku obserwowano dalszą stopniową progresję chłoniaka. Guz tkanek miękkich w obrębie kończyny dolnej weryfikowano histologicznie: DLBCL (CD20+, Bcl2+, cyclinaD1+, CD3-, Ki67 90%). Od lipca do października 2016 roku podano 4 cykle bendamustyny (200 mg w D1 i D2). Następnie wykonano radioterapię w obrębie uda prawego (44 Gy) z efektem częściowej remisji.

W styczniu 2017 roku klinicznie obserwowano kolejną progresję (pogorszący się stan ogólny, masywny obrzęk limfatyczny kończyny dolnej prawej, dolegliwości bólowe kości miednicy i kręgosłupa, badalne obwodowe węzły chłonne szyjne do 2 cm, a także zmiany o charakterze guza w okolicy skroniowej lewej do 3 cm oraz w pachwinie prawej do 4 cm i w dole podkolanowym. Guz skóry okolicy pachwiny prawej (ryc. 1) weryfikowano histologicznie: naciek chłoniaka DLBCL w skórze (CD20+, bcl2+, c-Myc-, CD3-).

W kolejnym badaniu PET udokumentowano masywną progresję metaboliczną i radiologiczną w węzłach chłonnych nad- i podprzeponowych, w obrębie tkanek podskórnych, w przestrzeni zaotrzewnowej oraz w tkankach miękkich uda prawego. W wykonanej ocenie kardiologicznej przed leczeniem potencjalnie kardiotoksycznym (dotychczasowa sumaryczna dawka antracyklin — 400 mg/m²): w ECHO serca bez zaburzeń kurczliwości globalnej i odcinkowej, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) — 65%.

Z uwagi na dużą masę guza, dotychczasową względną chemiowrażliwość oraz rezerwy biologiczne pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii z rituksymabem (375 mg/m²), cyklofosfamidem (750 mg/m²), liposomalną niepegylowaną antracykliną (Mycet — 100 mg/d.) oraz winblastyną (10 mg/d. — ze względu na stan neurologiczny pacjenta, powikłania neurologiczne po przeszczepie i ryzyko neurotoksyczności alkaloidów *Vinca Rosea*) i prednizonem (100 mg/d.). W leczeniu stosowano pierwotną profilaktykę gorączki neutropenicznej z PEG-G-CSF. W ocenie klinicznej po 1 cyklu — guz okolicy skroniowej i węzeł chłonny szyjny niebadalne; obrzęk kończyny dolnej mniejszy

o co najmniej 50%. Leczenie było powikłane gorączką neutropeniczną i prawostronnym zapaleniem płuc; w badaniach laboratoryjnych: białe krwinki (WBC, *white blood cells*) — 0,2 tys./ μ l, płytki krwi (PLT, *platelets*) — 36 tys./ μ l. Pacjent był leczony antybiotykoterapią szerokospektralną, czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) i preparatami krwiopochodnymi. Kolejny cykl podano opóźniony o tydzień w dawkach zredukowanych o 50% z powodu obserwowanej mielotoksyczności oraz powikłań infekcyjnych. Trzeci cykl był opóźniony o 5 dni — w dawce równej 75% dawek wyjściowych. W ocenie hematologicznej po 3 cyklach immunochemioterapii brak objawów ogólnych choroby, badalny guz z owrzodzeniem niegojącym się po biopsji w obrębie pachwiny prawej; obraz w PET odpowiadał częściowej remisji.

Wobec całości obrazu klinicznego pacjent został zakwalifikowany do infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*). Od czerwca do sierpnia 2017 roku zrealizowano 3 wlewy; efektów przeszczep przeciwko chłoniakowi: GvL (GvL, *graft versus lymphoma*) ani objawów GvHD nie obserwowano.

Z uwagi na obserwowaną chemiowrażliwość pacjent został zakwalifikowany do leczenia piksantronem — potencjalnie mniej kardiotoksycznym niż schematy polichemioterapii. W ocenie kardiologicznej przed leczeniem piksantronem wartości były następujące: frakcja wyrzutowa serca (EF, *ejection fraction*) — 65%; troponina T (TnT) — 0,018 μ g/l; N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) — 289 pg/ml. W elektrokardiogramie (EKG) rytm serca miarowy, zatokowy, blok przedniej wiązki lewej odnogi (LAH, *left anterior hemiblock*); odstęp PQ — 160 ms; odstęp QTc — 432 ms. Nie obserwowano zmian niedokrwiennych.

W trakcie 1. cyklu (piksantron w dawce 50 mg/m², w dniach 1., 8. i 15.; cykle co 28 dni) obserwowano nudności i zaburzenia elektrolitowe, wynikające najpewniej z jatrogennej niedoczynności kory nadnerczy. Leczenie było wsparte G-CSF. Po 2. cyklu stan hematologiczny stabilny, mierzalne zmiany bez regresji; TnT — 0,017 μ g/l, NT-proBNP — 561 pg/ml. Po 3. cyklu nadal badalny guzek w pachwinie prawej z owrzodzeniem oraz guzek poniżej dołu podkolanowego prawego do 3 cm — twarde, spoiste, porównywalny z tym z poprzedniego badania; obwód kończyny dolnej prawej nieco poszerzony, bez cech zakrzepicy. W trakcie leczenia obserwowano zmiany nadżerkowe na śluzówkach jamy ustnej. Ponadto pacjent wymagał wyrównywania elektrolitów, profilaktyki przeciwinfekcyjnej, stosowania G-CSF. W ocenie kardiologicznej: LVEF — około 50% z upośledzoną globalną kurczliwością lewej komory, narastające NTproBNP (731 pg/ml) i TnT (0,055 μ g/l); w EKG zapis bez ewolucji. Czwarty cykl rozpoczęto przy obserwowanej znacznej progresji zmian w badaniu fizykalnym (poszerzenie obwodu prawej kończyny

dolnej oraz wzrost guza w prawej pachwinie, poza tym zmiany naciekowe z cechami limfostazy w obrębie całej prawej kończyny dolnej). Ponadto wystąpiły silne bóle kości oraz nudności i wymioty, które pojawiły się kilka dni po zakończeniu 3. cyklu. Wobec braku możliwości intensyfikacji leczenia kontynuowano wlewy piksantronu — podano 2 dawki z 4. cyklu. W trakcie leczenia wystąpiło prawostronne zapalenie płuc. Poza tym nadal obserwowano narastające wskaźniki biochemiczne: TnT — 0,117 μ g/l; NT-proBNP — 1699 pg/ml. Z uwagi na całość obrazu klinicznego — progresywny stan ogólny, powikłania po chemioterapii oraz brak skuteczności leczenia — pacjent został zakwalifikowany do leczenia paliatywnego w ramach hospicjum domowego. Zmarł w październiku 2017 roku. Obserwowane przeżycie — 4 lata 10 miesięcy od rozpoznania.

Dyskusja

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych względnie wrażliwych na immunochemioterapię i radioterapię [1]. Leczeniem z wyboru w DLBCL jest zastosowanie immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Liczba cykli jest uzależniona od stopnia zaawansowania choroby oraz wskaźnika rokowniczego IPI [2]. Uzupełniająca radioterapia pozostaje opcją terapeutyczną przy spełnionych kryteriach *bulky disease* [2, 3]. Konsolidację leczenia za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplant*), najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan), można rozważyć u chorych wysokiego ryzyka poniżej 65. roku życia, u których uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*) [2].

Chłoniak DLBCL należy do limfoproliferacji FDG-awidnych, dlatego badanie PET z 18-FDG jest rekomendowane jako standardowa metoda oceny po leczeniu. W przypadku podejrzenia wznowy lub oporności powinno się wykonywać weryfikację histologiczną choroby [3]. Ponowna ocena histologii, w tym ocena profilu ekspresji genów i innych biomarkerów, jest pomocna w kwalifikacji do leczenia w ramach badań klinicznych z nowymi lekami, takimi jak bortezomib, lenalidomid, lub radioimmunokoniugatami [4].

Pierwotna oporność na leczenie występuje w około 10–15% przypadków, a nawrotowy przebieg choroby — w 20–30% [1]. U pacjentów, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć alternatywną chemioterapię, na przykład (R)-ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd $-/+$ rituksymab), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), GEM-P (gemcytabina, metylprednizolon, cisplatyna), (R)-GE-

MOX (gemcytabina, oksaliplatyna +/- rituksymab), ESHAP (etoposyd, metylprednizolon, cisplatyna, cytarabina), (R)-DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna +/- rituksymab) [4, 5]. Po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia drugiej linii przy udokumentowanej chemiowrażliwości chorego należy kwalifikować do ASCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się u każdego chorego w przypadku nawrotu choroby [2].

Wyniki leczenia ASCT w chemiowrażliwym nawrocie wydają się niesatysfakcjonujące — mediana całkowitego przeżycia wynosiła poniżej 12 miesięcy [10]. Chorzy z pierwotną opornością, wstępnie kwalifikujący się do ASCT, tylko w 50% są chemiowrażliwi na leczenie drugiej linii i mogą być poddawani wysokodawkowanej chemioterapii. Wyniki w tej grupie po ASCT również są niesatysfakcjonujące [6, 7]. AlloSCT od zgodnego dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego jest opcją w ramach badań klinicznych rozważaną u pacjentów poniżej 55. roku życia, z pierwotną opornością, wczesną wznową (< 12 mies.) lub wznową po ASCT. AlloSCT (+/- DLI) daje szansę na długotrwałą kontrolę choroby u 40% pacjentów — zwłaszcza w chorobie chemiowrażliwej — z 2-letnim okresem przeżycia u 50% chorych [1–3, 8, 9]. Obecnie stosowanie ASCT i alloSCT nie powinno być rekomendowane w przypadku całkowitej oporności na leczenie ratunkowe. W tych przypadkach chorym należy proponować leczenie w ramach odpowiednich protokołów badań klinicznych lub postępowanie objawowe [1, 2].

W polskich warunkach wobec oporności na leczenie drugiej linii po zastosowaniu dwóch standardowych protokołów ICE i DHAP opisanego pacjenta zakwalifikowano w ramach badań klinicznych do badania drugiej fazy z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z programem chemioterapii O-IVAC według protokołu PLRG-8 z 2011 roku. Leczeniem nie uzyskano remisji, zaobserwowano natomiast powikłania zagrażające życiu.

Radioterapia może być opcją terapeutyczną dającą szansę na kontrolę choroby u chorych, którzy nie są już kwalifikowani do intensywnego leczenia [8].

Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego dostępna jest antracyklina o zmniejszonej kardiotoxyczności dla chorych kwalifikujących się do ASCT, w trzeciej i czwartej linii leczenia w monoterapii, jako terapia wielokrotnie nawracającego lub opornego agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu trzeciej fazy (PIX301) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu w monoterapii w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem nieziarnicznym po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia. Odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remissions*)/niepotwierdzonych całkowitych remisji (CRu, *complete remissions unconfirmed*) (20%) i całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) (37%) jako pierwotne punkty

końcowe były istotnie wyższe w ramieniu z piksantronem w monoterapii w porównaniu z aktywnym komparatorem (winorelbina, oksaliplatyna, ifosfamid, etoposyd, mitoksantron, gemcytabina). Mediana czasu trwania CR/CRu wynosiła 9,6 miesiąca. Ze względu na kardiologiczny profil pacjentów włączonych do badania byli to chorzy, którzy otrzymywali wcześniej antracykliny (mediana dawki równoważnej doksorubicyny wynosiła 300 mg/m²) z wyjściową LVEF minimum 50%. Kardiologiczne działania niepożądane stanowiły głównie przypadki bezobjawowego zmniejszenia LVEF stopnia 1. i 2. Nie zaobserwowano oznak kumulacyjnego, zależnego od dawki zmniejszenia LVEF; mediana zmiany wartości LVEF między oceną wyjściową a zakończeniem leczenia wynosiła –4% (zakres od –25% do 21%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. w grupie pacjentów leczonych piksantronem były niepowikłane cytopenie (neutropenia, leukopenia i małopłytkowość). Stopień nasilenia neutropenii nie zwiększał się wraz z rosnącą liczbą cykli. Częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia 3.–4. była niska (7,4%), podobnie jak częstość występowania ciężkich zakażeń; poza tym nie odnotowano zakażeń oportunistycznych związanych z zaburzeniami odporności [4].

Piksantron znalazł swoje miejsce w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) jako nowy antracyklinopodobny lek o zmniejszonej kardiotoxyczności, wykazujący pewną skuteczność u ciężko przeleczonych pacjentów z DLBCL [3].

Podsumowanie

Złe rokowanie i krótki czas przeżycia pacjentów z nawrotową oporną postacią DLBCL, a także niewystarczająca kontrola przebiegu choroby w kolejnych liniach leczenia powinny skłaniać do dalszych prac w celu poprawienia standardów leczenia. Opis przypadku pokazuje, że nawet tak ciężko przeleczony pacjent może odnosić częściowe korzyści z kolejnych linii leczenia przy akceptowalnej toksyczności i dość dobrej subiektywnej ocenie jakości życia. Piksantron stanowi dostępną opcję w terapii nawrotowego i opornego agresywnego chłoniaka, niemniej jednak skuteczność i profil bezpieczeństwa leczenia — w tym ocena kardiotoxyczności — wymagają dalszej obserwacji w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Robak T., Warzocha K. (red.). Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016.
2. Warzocha K. (red.), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. i in., ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v116–v125.
4. Nademanee A. Transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2009; 2(4): 425–442.
 5. Seshadri T., Kuruvilla J., Crump M., Keating A. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(3): 259–267.
 6. Sehn L.H. Management of relapsed diffuse large B-cell lymphoma: A case report. *Medscape Education Oncol.* 2015; 3(25).
 7. Marton A., Kezouh A., Assouline S. Accrual of patients with relapsed and refractory DLBCL onto clinical trials. *Blood* 2013; 122: 3041.
 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2015.
 9. Keating G.M. Pixantrone: A review in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 2016; 76(16): 1579–1586.
 10. Kewalramani T., Nimer S.D., Zelenetz A.D. i wsp. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32 (7): 673–679.