

Liečba v 3. línii refraktérneho/relabovaného agresívneho B-non Hodgkinovho lymfómu typu DLBCL u pacienta nad 60 rokov veku

MUDr. Radoslav Greksák, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Interná klinika Národného onkologického ústavu, Bratislava

Úvod: Liečba refraktérneho/relabovaného agresívneho B-non Hodgkinovho lymfómu je problematická najmä u starších pacientov nad 60 rokov u pacientov nevhodných na inú liečebnú alternatívu vrátane vysokodávkovanej chemoterapie s autológou transplantáciou krvotvorby. Dosiahnutie dlhodobej remisie je náročné a prognóza je nepriaznivá.

Cieľ: Naším cieľom bolo pomocou nového aza-antracéndiónového cytostatika pixantrónu dosiahnutie pretrvávajúcej odpovede v 3. línii na paliatívnu liečbu, ktorá by predĺžila prežívanie pacienta a minimalizovala symptómy lymfómu.

Prípad: Pacient v čase stanovenia diagnózy agresívneho B-non Hodgkinovho lymfómu typu DLBCL v IV. štádiu mal 67 rokov a s pokročilým vekom pridruženú komorbiditu. Pri refrakterite lymfómu sa prvé dve línie liečby ukázali ako neefektívne. Prvá dlhodobá odpoveď sa pozorovala až po 3. línii 6 cyklami pixantrónu v monoterapii. Vyšetrením PET-CT potvrdená metabolická remisia napriek nepriaznivej prognóze pacienta pretrváva už 12 mesiacov po ukončenej chemoterapii.

Záver: Na prípade pacienta vyššieho veku sme si overili účinnosť a bezpečnosť nového dostupného lieku pixantrónu v 3. línii paliatívnej terapie agresívneho B-non Hodgkinovho lymfómu. Napriek predliečenosti vrátane antracyklínov a komorbidite pacienta umožnil dosiahnuť prvú dlhodobú metabolickú remisiu.

Kľúčové slová: refraktérny/relabovaný agresívny B-non Hodgkinov lymfóm, pixantrón, starší pacienti

Third line treatment in a patient over 60 years of age with the refractory/relapsed aggressive B-non Hodgkin's lymphoma type DLBCL

Introduction: Treatment of refractory/relapsed aggressive B-non Hodgkin's lymphoma is problematic especially in elderly patients over 60 years of age and patients unsuitable for another treatment alternative, including high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic transplantation. Achieving long-term remission is difficult and the prognosis is unfavorable.

Purpose: Our aim was to achieve a long-term response to palliative care in the 3rd line treatment with the new aza-anthracenedione cytostatic pixantrone, prolonged patient survival and minimized the symptoms of lymphoma.

Case: At the time of diagnosis of aggressive B-non Hodgkin's lymphoma type DLBCL in stage IV, the patient was 67 years old, with age associated comorbidity. In lymphoma refractory, the first two lines of treatment proved ineffective. The first long-term response was not observed until after the 3rd line with 6 cycles of pixantrone monotherapy. Despite the patient's unfavorable prognosis PET-CT confirmed metabolic remission persisted for 12 months after the end of chemotherapy.

Conclusion: In the case of elderly patient, we verified the efficacy and safety of a new available drug pixantrone in the 3rd line of palliative therapy of aggressive B-non Hodgkin's lymphoma. Despite pretreatment, including anthracyclines, and the patient's comorbidity, pixantrone allowed the first long-term metabolic remission to be achieved.

Key words: refractory/relapsed aggressive B-non Hodgkin's lymphoma, pixantrone, older patients

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):456-460

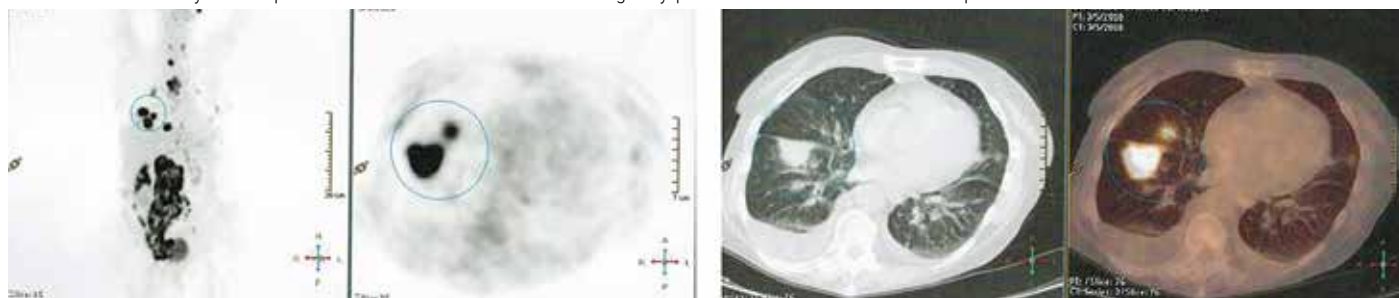
Úvod

U pacientov s refraktérnym alebo relabovaným agresívnym B-non Hodgkinovým lymfómom sú v súčasnosti štandardné liečebné možnosti veľmi obmedzené a ich prognóza je nepriaznivá. Súčasný štandard prvolíniovej liečby predstavuje kombinácia monoklonovej protilátky anti-CD20 rituximabu s chemoterapeutickými režimami, ktoré obsahujú antracyklíny (1, 2). Problémom v následných líniiach pri opakovanom podávaní antracyklínov a im pribuzných cytostatík

je kardiotoxicita. Pixantrón je nový aza-antracéndión, analóg mitoxantrónu, so zníženým nežiaducim vplyvom na myokard a preukázanou účinnosťou aj u pacientov predliečených antracyklínmi (3, 4). Na základe výsledkov medzinárodnej randomizovanej štúdie PIX-301 (fáza III) monoterapia pixantrónom rozšírila spektrum liečby pre dospelých pacientov s refraktérnym alebo opakovane relabovaným agresívnym B-non-Hodgkinovým lymfómom, ktorí už boli liečení rituximabom a sú indikovaní na tretiu alebo štvrtú líniu liečby, pričom

sa už neočakáva prínos iných liečebných alternatív (5, 6).

V našej kazuistike ide o opis prípadu pacienta nad 60 rokov s refraktérnym agresívnym B-non-Hodgkinovým lymfómom (B-NHL), typu difúzny veľkobunkový (DLBCL), s generalizovanou lymfadenopatiou (LAP) na oboch stranách bránice, s infiltráciou pľúc a prednej brušnej steny, v IV. štádiu choroby, ktorý bol liečený v 3. línii pixantrónom s dosiahnutím prvej metabolickej kompletnej remisie pretrvávajúcej dosiaľ 12 mesiacov od ukončenia liečby.

Obrázok 1. Rozsah lymfómu podľa PET-CT v štádiu stanovenia diagnózy pred začatím 1. línie chemoterapie

Kazuistika

V čase stanovenia diagnózy z biopsie pravostrannej inguinálnej lymfatickej uzliny (LU) mal náš pacient 67 rokov veku. Histologickým vyšetrením sa potvrdil agresívny B-non-Hodgkinov lymfóm (B-NHL), CD20+, typu DLBCL NOS, CD30+ anaplastický variant s ABC fenotypom, bez FISH prestavby MYC génu (8q24), imunohistochemicky: bcl-2-pozit., bcl-6-negat., c-myc-pozit. v 30 – 40 %, Ki-67-70 %. Rozsah choroby podľa celotelového PET-CT predstavoval generalizovanú lymfadenopatiu (LAP masa mediastína a retroperitonea), infiltráciu pľúc bilat., fluidothorax bilat., infiltráciu prednej brušnej steny, stanovené štádium IV.B, IPI-3, CNS-IPI-3, B-symptómy: večerné subfebrilie až febrilita, nočné potenie, kachexia. Vyšetrenie kostnej drene nepotvrdilo infiltráciu lymfómom (cytológia, trepanobiopsia, prietoková cytometria, genetika – negatívne).

V osobnej anamnéze sme našli nález chronického bilat. fluidothoraxu už v minulosti, pravdepodobne po yersíniovej infekcii pred 10 rokmi, ktorá bola komplikovaná nekrotizujúcou intersticiálnou pneumóniou s počínajúcou pľúcnou fibrózou (v tom čase vykonaná biopsia pľúc). Z ďalších komorbidít bola prítomná steatóza heparu, cysty ľavej obličky Bosniak I., divertikulóza kolonu, koronarskleróza, koxartroza bilat. 1. stupňa, hereditárny trombofílny stav s pozitivitou na faktor V Leiden heterozygot PAI-1-homozygot MTHFR CT-genotyp homozygot, Sjögrenov sy. (sicca sy.), známky systémovej sklerózy pred 8 rokmi, st.p. migrujúcich flebitídach, st.p. operácii varixov DK, chronická maxilárna sínusitída, divertikul D2 duodena, hiátová hernia, difúzna demineralizácia skeletu so snížením výšky tela Th10, kompresívna fraktúra tela L3 a preliačenie tiel L1 a L2, esovitá skolióza, degeneratívne zmeny chrbtice a autoimúna tyreoiditída.

Podľa sťažovacieho celotelového PET-CT pred onkologickou liečbou rozsah

LAP, ktorá bola príčinou klinických ťažkostí, zahŕňal krk vľavo, paratracheálne vpravo, zadné mediastínium v úrovni bifurkácie trachey paket 40 mm (SUVmax 15,43), retrokrurálne vpravo, pľúcne hily bilat., retroperitoneum 10 x 5 x 28 cm (SUVmax 18,21) s infiltráciou brušnej steny, LAP iliakálne bilat., inguinálne vpravo, bilat. pľúcne infiltráty (SUVmax 18,52) s bilat. fluidothoraxom (obrázok 1).

Prvá línia liečby

Po prešetrení celkového výkonostného stavu a kardiálnych funkcií (EKG, ECHO srdca, kardiálne enzýmy troponín a NT-proBNP) bol pacient indikovaný na štandardnú chemoimunoterapiu podľa protokolu R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) vrátane vyšetrenia likvoru a profylaktickej aplikácie cytostatik do miešneho kanála. Absolvoval celkovo 8 cyklov liečby s výskytom febrilnej neutropénie po prvom cykle, ktorá bola preliečená antibiotikami počas hospitalizácie. Následné podania R-CHOP sme redukovali na 75 % dávku, a napriek hematologickej toxicite režimu liečby a výskytu stomatitídy sa febrilná neutropénia viac neopakovala.

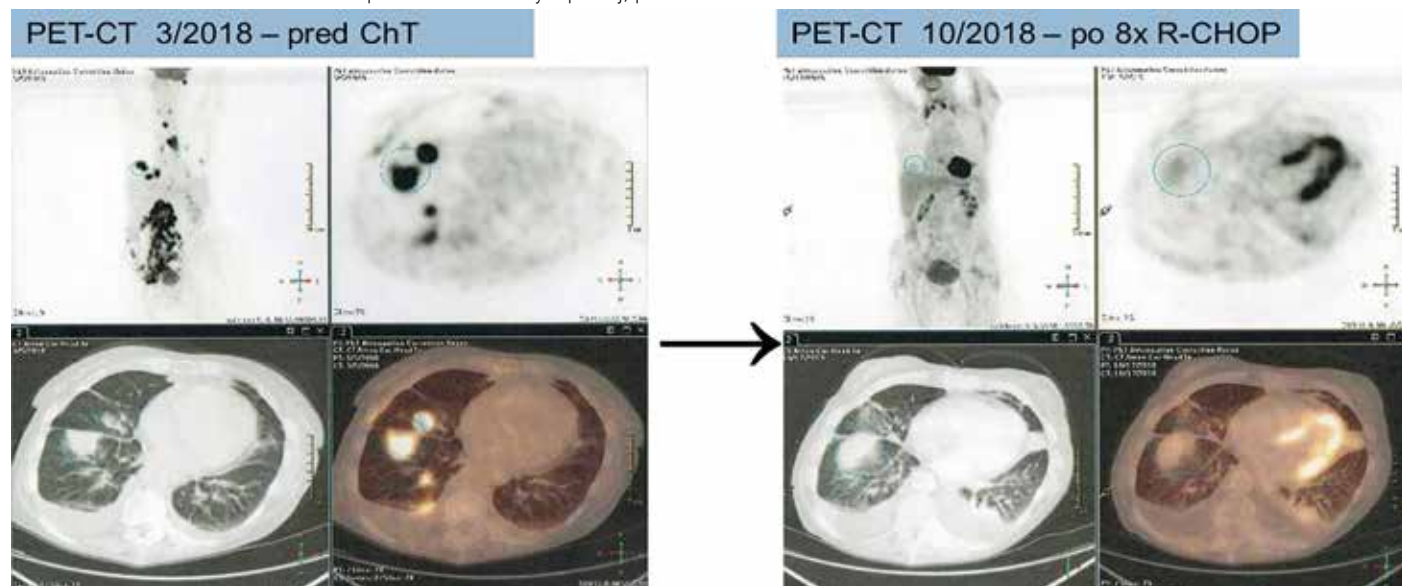
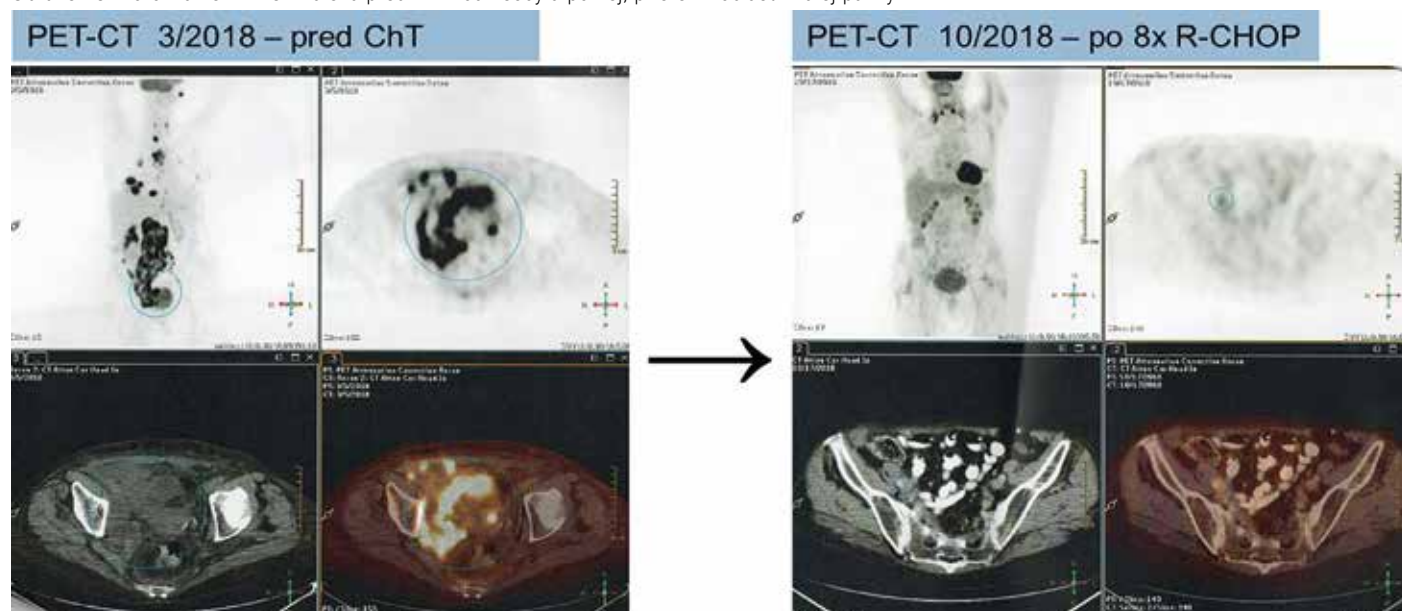
Na liečbe rýchlo vymizli predtým hmatné periférne LU na krku vľavo a v inguinách, vymizol fluidothorax a celkový stav pacienta sa už po prvých cykloch rýchlo zlepšoval. Objektívne po 4 cykloch R-CHOP sa na CT potvrdila regresia LAP vo všetkých oblastiach: regresia mediastinálnej masy, retroperitoneálnej na 27,5 % pôvodnej veľkosti, regresia pľúcnych infiltrátov a úplná regresia fluidothoraxu bilat. Pacient vo veľmi dobrom klinickom stave ukončil 8 cyklov liečby a s odstupom dvoch mesiacov absolvoval celotelové PET-CT vyšetrenie. Podľa PET-CT však nebolo možné metabolickú remisiu potvrdiť (Deauville skóre 4) pre pretrvávajúce pľúcne infiltráty bilat. s metabolickou aktivitou SUVmax 2,79 – 3,20, opäť prítomný bilat. fluidothorax,

pretrvávajúcu aktivitu LAP v retroperitoneu SUVmax 3,45, a parailiakálne vpravo SUVmax 3,24 (obrázky 2, 3).

Vzhľadom na pomerne veľmi dobrý klinický stav pacienta (ECOG 1, Karnofski 80 %) a nízke hodnoty SUVmax na poslednom PET-CT po ukončenej terapii oproti metabolickej aktivite pri sťažovacom PET-CT (SUVmax 15,43 – 18,52), sme sa rozhodli počkať s 2. líniou liečby a zopakovať PET-CT s časovým odstupom, príp. skôr pri zhoršení celkového stavu a prejavoch symptómov lymfómu. Napriek nezmenenému klinickému stavu pacienta však podľa nového PET-CT po troch mesiacoch pribudla LAP v pľúcnych hiloch SUVmax 5,07, pretrvávala aktivita v retroperitoneu a parailiakálne vpravo SUVmax 3,08, došlo k progresii pľúcnych infiltrátov bilat. s lymfangoitídou SUVmax 4,44, pribudli infiltráty pleury SUVmax 4,50, bilat. masívny fluidothorax, a nový infiltrát glandula parotis vľavo SUVmax 3,01, Deauville skóre 5 (obrázok 4). Pre objektívny nárast metabolickej aktivity a progresiu LAP, pľúcnych infiltrátov vrátane fluidothoraxu bilat., objaveniu sa nových infiltrátov na pleure a glandula parotis vľavo, sme pacienta indikovali na 2. líniu chemoterapie, bez ďalšieho čakania na výraznejšie klinické ťažkosti.

Druhá línia liečby

Pri indikácii liečby v druhej línii sme zohľadnili vek a komorbidity pacienta, doterajšiu toleranciu liečby, celkový aktuálny zdravotný stav, rozsah, aktivitu a refrakternosť lymfómu. Pacienta sme uznali za nevhodného pre vysokodávkovanú chemoterapiu spojenú s autológou transplantáciou kmeňových buniek krvotvorby a indikovaná bola paliatívna chemoterapia na báze ifosfamidu podľa protokolu IAVP-16 (ifosamid, arabinosid-C, etopozid) s úpravou dávok pre pacientov nad 65 rokov. Liečba prebiehala s veľmi dobrou toleranciou, bez výskytu febrilnej neutropénie, bez závažnejšej to-

Obrázok 2. Porovnanie PET-CT nálezu pred 1. líniou liečby a po nej, prierez v oblasti hrudníka**Obrázok 3.** Porovnanie PET-CT nálezu pred 1. líniou liečby a po nej, prierez v oblasti malej panvy

xicity, ale aj bez efektivity na rozsah lymfómu. Podľa CT vyšetrenia krku, hrudníka, abdomenu a malej panvy po troch cykloch liečby IAVP-16 v porovnaní s PET-CT vykonaným pred začatím 2. línie liečby, nedošlo k zmene rozsahu a veľkosti LAP, infiltrátov ani fluidothoraxu. Liečbu sme považovali za neúčinnú (stable disease) a ukončili sme ju.

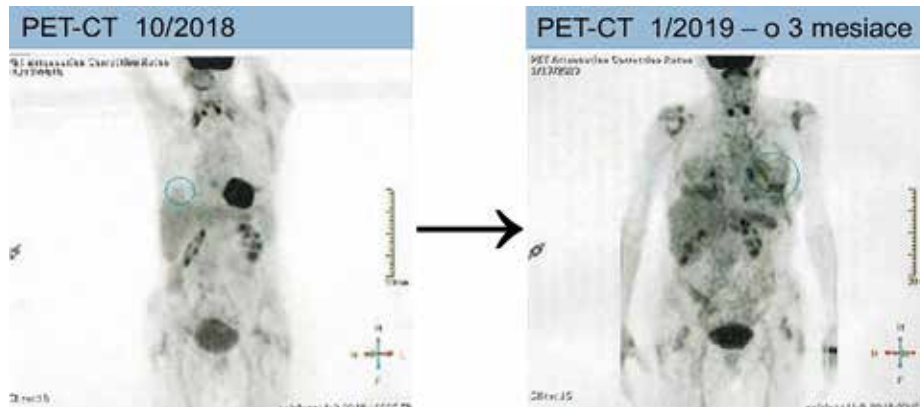
Tretia línia liečby

Na základe publikovaných výsledkov štúdie PIX-301 (fáza III) a nadobudnutých vlastných skúseností s novým aza-antracéndiónom, s obmedzenou kardiálnou toxicitou a efektivitou aj u pacientov po terapii antracyklínmi, sme do 3. línie liečby zvolili pixantrón. U pacienta sme zohľadnili okrem veku, jeho komorbidít a tolerancie predchádzajúcej liečby aj priaznivé spektrum uvá-

dzaných nežiaducich účinkov liečby pixantrónom, najmä pre predliečených pacientov vyššieho veku (tabuľka). U nášho pacienta štandardná dávka pixantrónu predstavovala 50 mg/m^2 (87 mg) v dňoch 1, 8, a 15 každého 28-dňového cyklu. Podaných bolo plných 6 cyklov liečby s veľmi dobrou toleranciou, bez výskytu infekčnej epizódy, bez kardiotoxicity (monitoring EKG, ECHO srdca) a bez závažnejšej hematologickej toxicity stupňa 3 alebo 4. Pokles hematologických parametrov ako najčastejší nežiaduci efekt liečby pixantrónom sa prejavil neutropéniou stupňa 2 a anémiou stupňa 1. Nevyskytla sa hematologická ani iná toxicita stupňa 3 alebo 4, a liečba prebehla bez vynechania alebo redukcie dávok pixantrónu, a bez potreby hemosubstitúcie transfúziami krvných derivátov. Úprava poklesu hladiny neutro-

filov sa korigovala rastovým faktorom pre neutrofilu, pomocou ktorého bola dodržaná dávkovacia intenzita a intervaly liečby podľa protokolu.

Kontrolné CT krku, hrudníka, abdomenu a malej panvy bolo vykonané po troch kompletných cykloch liečby pixantrónom a porovnávané s CT po ukončenej 2. línií IAVP-16. Tentoraz sa potvrdila dobrá účinnosť liečby. Na pľúcach zostalo len zhrubnutie interlobulárnych sept, predtým prítomná konsolidácia pľúc sa našla v regre- siii s prevzdušnením parenchýmu, ložiská v dorzobazálnych segmentoch sa zmenšili zo 43 mm na 27 mm, došlo k regresii fluidothoraxu, lymfangoitída sa prejavila už len ako jemné infiltráty edému, v mediastíne a pľúcnych hiloch zostali len zmnožené sublimitné LU, tiež v retroperitoneu a parailia-

Obrázok 4. Progresia lymfómu na PET-CT pred začatím 2. línie chemoterapie**Tabuľka.** Nežiaduce účinky pixantrónu v štúdiu PIX-301 (fáza III)

	Pixantrón (n=68)		Komparátor (n=67)	
	Stupne toxicity všetky	Stupne toxicity 3 a 4	Stupne toxicity všetky	Stupne toxicity 3 a 4
Neutropénia	50.0%	41.2%	23.9%	19.4%
Anémia	30.9%	5.9%	32.8%	13.4%
Leukopénia	25.0%	23.5%	10.4%	7.5%
Trombocytopénia	20.6%	11.8%	19.4%	10.4%
Asténia	23.5%	4.4%	13.4%	4.5%
Pyrexia	23.5%	4.4%	23.9%	9.0%
Kašeľ	22.1%	0%	4.5%	0%
Nauzea	17.6%	0%	16.4%	1.5%
Vracanie	7.4%	0%	14.9%	3.0%
Alopécia	13.2%	0%	4.5%	0%
Zápal sliznice	11.8%	0%	3.0%	1.5%
Znížená ejekčná frakcia	19.1%	2.9%	10.4%	0%

kálne vpravo sa zobrazili len zvyškové hypodenzné infiltráty s max hrúbkou 17 mm ako rezíduá po LAP.

Po ukončení kompletných 6 cyklov pixantrónu v plnej dávke ambulantným podaním a bez potreby hospitalizácie sa vykonalo celotelové PET-CT vyšetrenie s odstupom dvoch mesiacov od posledného podania terapie. U pacienta bola po 3. línii pomocou PET-CT vyšetrenia prvýkrát potvrdená metabolická remisia, Deauville skóre 2 (pre vedľajší nález zvýšenej aktivity štítnej žľazy pri autoimúnnej tyreoiditíde spomínanej v osobnej anamnéze). Zobrazila sa úplná regresia metabolickej aktivity v pľúcach, na pleure, v glandula parotis l.sin. (bez infiltrácií), vyšetrené mediastínium a pľúcne hily boli bez nálezu LAP, bez metabolickej aktivity, tiež došlo k úplnej regresii metabolickej aktivity a LAP v retroperitoneu a parailiakálne, kde zostali inaktívne hypodenzné rezíduá a minimálny reziduálny fluidothorax vpravo bazálne (pri osobnej anamnéze chronického fluidothoraxu z iných príčin).

Diskusia

Tak ako sa očakávalo od liečby pixantrónom podľa výsledkov štúdie PIX-301 (fáza III), aj naše výsledky a skúsenosti nasvedčujú a potvrdzujú potenciál tejto paliatívnej liečby pre skupinu pacientov s agresívnym refraktérnym/relabovaným B-non Hodgkinovým lymfómom, ktorí už boli liečení rituximabom a sú indikovaní na tretiu alebo štvrtú líniu liečby, pričom sa už neočakáva prínos iných liečebných alternatív (5, 6). Využitie pixantrónu rozširuje možnosti onkologickej liečby pre nepriaznivú skupinu pacientov a pri pomerne bezpečnom profile nežiaducich účinkov dokáže individuálne v niektorých prípadoch navodiť prvýkrát metabolickú remisiu aj u predliečených chorých vrátane predchádzajúcej chemoterapie antracyklínmi (7, 8). Pixantrón predstavuje ďalšiu z efektívnych a bezpečných terapií, ktorú možno podávať plne ambulantne, bez potreby hospitalizácie, s dobrou toleranciou, s nízkou toxicitou, pri dobrom skúsenom manažmente bez redukcie dá-

vok a odkladov, a to kompletných 6 cyklov účinnej liečby.

Záver

Pacient má aktuálne 70 rokov veku a chodí na pravidelné onkologické kontroly, dosiaľ bez klinických alebo laboratórnych známkov relapsu lymfómu. Napokon úspešne liečený agresívny lymfóm refraktérny na prvé dve línie liečby zostáva po liečbe pixantrónom v remisii, ktorá už pretrváva 12 mesiacov od poslednej dávky chemoterapie. Celkový zdravotný stav pacienta zodpovedá komorbiditám z osobnej anamnézy a zostáva na úrovni ECOG 1, Karnofski 80 %. Vykonáva svoju bežnú fyzickú aktivitu bez výraznejšieho obmedzenia, tak ako pred stanovením diagnózy lymfómu. Kardiálny stav zodpovedá nálezom pred začatím 3. línie pixantrónom, bez zhoršenia nálezu na EKG, ECHO srdca alebo zistením elevácie kardiálnych enzýmov. Od stanovenia diagnózy agresívneho lymfómu uplynuli tri roky a súčasný zdravotný stav umožňuje nášmu pacientovi venovať sa svojej rodine a záľubám.

Literatúra

- Keating GM. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Drugs*. 2016;76(16):1579-1586.
- Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(5):633-643.
- Salvatorelli E, Menna P, Paz OG, et al. The novel anthracenedione, pixantrone, lacks redox activity and inhibits doxorubicinol formation in human myocardium: insight to explain the cardiac safety of pixantrone in doxorubicin-treated patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(2):467-478.
- Volpetti S, Zaja F, Fanin R. Pixantrone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. *Onco Targets Ther*. 2014;7:865-872.
- Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692-699.
- Pettengell R, Coiffier B, Egorov A, et al. Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial. *Clin Drug Invest*. 2018;38(6):527-533.
- Barrenetxea Lekue C, Grasso Cicala S, Leppä S, et al. Pixantrone beyond monotherapy: a review. *Ann Hematol*. 2019;98:2025-2033.
- Sancho JM, Navarro B, Soler Campos JA, et al. Efficacy and safety of pixantrone for the treatment of multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*. 2020;104:499-508.

MUDr. Radoslav Greksák, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie
Interná klinika NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
radoslav.greksak@nou.sk