

Monika Długosz-DaneckaKatedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

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

Pixantrone in the treatment of refractory and recurrent diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) — a case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Długosz-Danecka
Katedra i Klinika Hematologii,
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum w Krakowie
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: 12 424 76 00
e-mail: monika.dlugosz-danecka@uj.edu.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

W erze powszechnego stosowania rytuksymabu w leczeniu pierwszej linii nawrotowa/oporna (R/R) postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) nadal pozostaje wyzwaniem, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowaną chemioterapią (HDC) wspartą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT). Opcją terapeutyczną dla tych chorych jest piksantron — pierwszy lek zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) w monoterapii do leczenia trzeciej lub czwartej linii agresywnych, nieziarniczych chłoniaków B-komórkowych. Unikalna struktura chemiczna i właściwości farmakologiczne warunkują bezpieczeństwo kardiologiczne przy zachowanej typowej dla antrycyklin skuteczności terapeutycznej. W pracy przedstawiono przypadek 65-letniego mężczyzny z późnym nawrotem chłoniaka DLBCL w 5,5 roku po zakończeniu leczenia pierwszej linii według schematu RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), z opornością na leczenie drugiej linii (4 cykle: gemcytabina, oksaliplatyna, GemOx) oraz z potwierdzoną badaniem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT) całkowitą remisją procesu po leczeniu trzeciej linii (6 cykli piksantronu w monoterapii), bez istotnych zdarzeń niepożądanych. Pacjent pozostaje w całkowitej remisji po 14 miesiącach od zakończenia leczenia. Opisany przypadek dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii piksantronem w opornej/nawrotowej postaci DLBCL.

Słowa kluczowe: antrycyklina, chłoniak rozlany z dużych komórek B, kardiotoxyczność, piksantron

ABSTRACT

In the era of widespread use of rituximab in the first line treatment, relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) remains still a challenge, especially in patients not eligible for high-dose chemotherapy supported by autologous stem-cell transplantation (ASCT). The therapeutic option for these patients is pixantrone, the first drug approved by the European Medicines Agency (EMA) in monotherapy for the third or fourth line treatment of aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. The unique chemical structure and pharmacological properties determine cardiac safety while maintaining the therapeutic effectiveness typical of anthracyclines. The paper presents the case of a 65-year-old man with the late relapse of DLBCL in 5.5 years after completing the first line treatment according to RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) regimen, refractory to second line treatment with 4 cycles of gemcitabine-oxaliplatin (GemOx) and complete remission without significant adverse events after third-line therapy with pixantrone monotherapy as confirmed by positron emission tomography — computed tomography (PET-CT). The patient still remains in complete remission 14 months after the end of treatment. The described case proves the efficacy and safety of pixantrone therapy in R/R DLBCL.

Key words: anthracycline, cardiotoxicity, diffuse large B-cell lymphoma, pixantrone

Wstęp

Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) jest najczęstszym podtypem chłoniaka niezziarnicznego (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), stanowiącym znaczącą część (ok. 75%) wszystkich chłoniaków agresywnych [1]. Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu biologii choroby i aktualnych standardów leczenia pierwszej linii, poprawiających odsetek całkowitych remisji oraz mediany całkowitego przeżycia, u części pacjentów choroba ma charakter nawrotowy lub jest pierwotnie oporna (R/R, *relapse/refractory*) [2]. Postępowaniem z wyboru u chorych z R/R DLBCL w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących, pozostaje konsolidacja wysokodawkowaną chemioterapią (HDC, *high-dose chemotherapy*) opartą na pochodnych platyny, wsparta autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) [3]. Zalecane postępowanie ratunkowe to schematy R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina i deksametazon), R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) oraz R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina i deksametazon) [3]. U chorych, u których zawiodło leczenie pierwszej i drugiej linii lub którzy nie kwalifikują się do ASCT, nie ma obecnie ustalonych standardów postępowania [4]. Dalsze stosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach jest ograniczone przez toksyczność skumulowaną leku i choć kilka ratunkowych schematów można rozważyć u pacjentów z wielokrotnie nawracającym/opornym na leczenie DLBCL, ponowne leczenie antracyklinami jest rzadko możliwe [5]. Badania prowadzone u tych chorych obejmują schematy R-ICE, R-GemOX (rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna), R-lenalidomid (rytuksymab i lenalidomid), R-bendamustynę (rytuksymab i bendamustyna) [3]. Piksanton, nowoczesny cytostatyk z grupy aza-antracenodionów, jest jedną z opcji leczenia u chorych na nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Opis przypadku

Przypadek dotyczy 65-letniego pacjenta z rozpoznaniem DLBCL bliżej nieokreślonego (NOS, *non-otherwise specified*), postawionym w marcu 2010 roku na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego pachwinowego prawego. W wykonanym badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission tomography*) w celu oceny zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia uwidocznił aktywny metabolicznie proces w zakresie węzłów chłonnych po obu stronach przepony (Ann Arbor III). Pacjent był leczony w pierwszej linii ośmioma cyklami immunochemioterapii RCHOP (rytuksymab,

cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) z konsolidacyjną radioterapią miejsc pierwotnie zmienionych — masy resztkowej w okolicy pachwinowej prawej (IV 2010–I 2011). Badaniem PET-CT po zakończeniu leczenia uwidocznił całkowitą remisję procesu (Deauville 1). W badaniach laboratoryjnych obserwowano izolowaną małopłytkowość stopnia 3.–4. w skali oceny toksyczności leczenia (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); w wykonanej trepanobiopsji szpiku uwidocznił zwiększoną liczbę megakariocytów, bez cech dysplazji. Po wykluczeniu zakażeń wirusowych i chorób z autoagresji potwierdzono immunologiczne tło małopłytkowości, z opornością na sterydy, bez poprawy po splenektomii terapeutycznej w czerwcu 2012 roku.

W czerwcu 2016 roku nastąpiło podejrzenie nawrotu procesu zasadniczego — guz w okolicy pachowej. Pobrano fragment guza do badania histopatologicznego i potwierdzono późny nawrót chłoniaka DLBCL. W wykonanym badaniu PET-CT uwidocznił aktywny metabolicznie proces rozrostowy po obu stronach przepony oraz w obrębie węzłach płuc z naciekiem mięszu płuc (Ann Arbor IV). Pacjent nie wyraził zgody na zastosowanie HDC/ASCT. W związku z utrzymującą się małopłytkowością (płytki krwi: 55 tys./ μ l) nie zdecydowano się na leczenie oparte na bendamustynie; ponadto chory nie kwalifikował się do udziału w badaniach klinicznych. Pacjent był leczony w drugiej linii czterema cyklami GemOx (gemcytabina i oksaliplatyna); badanie PET-CT potwierdziło oporność procesu, pojawiły się objawy ogólne (poty nocne, spadek masy ciała 8 kg/4 mies.). Pacjent został zakwalifikowany do leczenia trzeciej linii.

W morfologii krwi obwodowej przed leczeniem trzeciej linii uzyskano wartości: leukocyty — 2,24 tys./ μ l; granulocyty — 1,25 tys./ μ l; erytrocyty — 4,58 mln/ μ l; hemoglobina — 12,5 g/dl; płytki krwi — 48 tys./ μ l. W związku z leukopenią i małopłytkowością ponownie wykonano trepanobiopsję szpiku, w której wyniku wykluczono patologię w zakresie układu białokrwinkowego (uszkodzenie polekowe) i płytkotwórczego (tło immunologiczne). W badaniu echokardiograficznym nie uwidocznił zaburzeń kurczliwości lewej komory z frakcją wyrzutową lewej komory około 60%.

Decyzją konsylium podjęto próbę leczenia ratunkowego piksantonem w monoterapii, mimo małopłytkowości poniżej 75 tys./ μ l. Od marca do sierpnia 2017 roku pacjent otrzymał sześć cykli piksantonu w monoterapii, w 28-dniowych odstępach (leczenie prowadzono przed wejściem w życie programu lekowego z piksantonem; lek otrzymano jako darowiznę i podawano w dawce 50 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu) w 1-godzinnym wlewie dożylnym, z obserwowaną bardzo dobrą tolerancją, bez istotnych powikłań. Leczenie wspomagano profilaktyką pierwotną neutropenii; czynniki wzrostu granulocytów w dawce 48 mln j.m. stosowano w dniach

3.–5., 10.–12. oraz 17.–22. każdego 28-dniowego cyklu terapii. Nie obserwowano powikłań toksycznych, infekcji ani skazy krwotocznej małopłytkowej. Największym zaskoczeniem była poprawa parametrów układu płytkotwórczego w trakcie trwania leczenia, co może wynikać z osłabienia reakcji immunologicznych przez zastosowany cytostatyk. Pacjent bez dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego w trakcie terapii i po jej zakończeniu, pozostawał w systematycznej kontroli kardiologicznej. Badanie elektrokardiograficzne wykonano przed każdym podaniem piksantronu i po 24 godzinach od infuzji leku; nie stwierdzano zaburzeń rytmu serca lub niedokrwienia mięśnia serca. Kontrolę echokardiograficzną przeprowadzono po 2., 3. i 6. cyklu chemioterapii oraz w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W morfologii krwi obwodowej po zakończeniu stosowania piksantronu w monoterapii uzyskano wartości: leukocyty — 2,87 tys./ μ l; granulocyty — 1,58 tys./ μ l; erytrocyty — 4,66 mln/ μ l; hemoglobina — 13,5 g/dl; płytki krwi — 82 tys./ μ l. W trakcie leczenia trzeciej linii nie stosowano systemowej sterydoterapii. Badaniem PET-CT po zakończeniu leczenia, wykonanym w październiku 2017 roku, nie uwidoczono typowych zmian radiologicznych ze zwiększonym metabolizmem fluorodeoksyglukozy. Potwierdzono całkowitą remisję metaboliczną i radiologiczną procesu.

Obecnie, po 14 miesiącach, pacjent nadal pozostaje w całkowitej remisji procesu (potwierdzonej badaniem PET-CT wykonanym w marcu i we wrześniu 2018 r.). Morfologia krwi obwodowej jest następująca: leukocyty — 3,89 tys./ μ l; granulocyty — 2,21 tys./ μ l; erytrocyty — 4,57 tys./ μ l; hemoglobina — 13,3 g/dl; płytki krwi — 89 tys./ μ l; samopoczucie pacjenta jest dobre, brak istotnych dolegliwości.

Dyskusja

Nawrotowa/oporna postać DLBCL, w erze powszechnego stosowania rytuksymabu w leczeniu pierwszej linii nadal pozostaje wyzwaniem. Opcje terapeutyczne dla chorych, którzy nie kwalifikują się do HDC/ASCT bądź nie wyrażają na nie zgody, są ograniczone. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) rekomendują leczenie oparte na pochodnych platyny i/lub gemcytabiny, terapię paliatywną lub udział w badaniach klinicznych [3]. Szczególnej ostrożności i rozważki wymaga dobór leków — nie tylko pod względem przewidywanej skuteczności, ale także przede wszystkim ze względu na tolerancję i bezpieczeństwo terapii.

Piksanton to pierwszy lek w monoterapii zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia trzeciej lub czwartej linii w przypadku agresywnych niezziarniczych

chłoniaków B-komórkowych [6]. Dowody na jego skuteczność u chorych uprzednio leczonych są potwierdzone w aktualnych wytycznych ESMO — lek jest zalecany jako opcja leczenia w trzeciej lub czwartej linii w Wielkiej Brytanii [3, 7]. W Polsce piksanton jest obecnie dostępny w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia do leczenia opornej/nawrotowej postaci agresywnych chłoniaków niezziarniczych B-komórkowych w trzeciej lub czwartej linii, z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia drugiej lub trzeciej linii, z wcześniejszą trwałą odpowiedzią (min. 6 mies.) na antracykliny.

Mimo że piksanton jest pochodną mitoksantronu, ma unikalną strukturę chemiczną i właściwości farmakologiczne wpływające na bezpieczeństwo kardiologiczne przy zachowanej typowej dla antracyklin skuteczności terapeutycznej. Struktura chemiczna piksantronu różni się od prototypowego mitoksantronu i doksorubicyny, co skutkuje innym mechanizmem działania [7]. Doksorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym, działającym głównie przez interakcję z kompleksem topoizomerazy II jako głównym mechanizmem indukującym śmierć komórki [8]. Antracykliny, wiążąc się z topoizomerazą II, interkalują do cząsteczki kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i stabilizują kompleks rozszczepienia topoizomerazy II DNA; konsekwentnie przejściowe przerwy dwuniciowe stają się stałymi przerwami z białkami, prowadzącymi do mutacji, które wyzwalają apoptozę komórki [9]. W przeciwieństwie do doksorubicyny i mitoksantronu piksanton jest słabym inhibitorem topoizomerazy II. Wczesne dowody sugerowały, że piksanton był zdolny do interkalacji do DNA, ale powodował niski poziom pęknięć dwuniciowych w ludzkich komórkach nowotworowych [10]. Inne badania wykazały, że interkalacja DNA i wiązanie topoizomerazy II, prowadzące do ustabilizowanego kompleksu topoizomerazy DNA, a następnie pęknięcie podwójnej nici DNA nie korelowały z mocą piksantronu jako czynnika cytotoksycznego [11].

Obiecujące wyniki z badania drugiej fazy u 33 pacjentów z nawrotowym, agresywnym NHL (głównie DLBCL) [12] doprowadziły do analizy piksantronu w kluczowym badaniu trzeciej fazy (badanie PIX 301), które wykazało jego skuteczność i akceptowalny, przewidywalny profil bezpieczeństwa w tej trudnej do leczenia populacji pacjentów oraz potwierdziło, że jest to przydatna opcja leczenia u chorych w trzeciej i czwartej linii [5, 13]. Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne trzeciej fazy losowo przypisało pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NHL do dożylnego piksantronu w dawce 50 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (n = 70) lub leku porównawczego (n = 70; winorelbina, oksaliplatyna, ifosfamid, etopozyd, mitoksanton, gemcytabina lub rytuksymab) w uprzednio określonych standardowych dawkach i schematach leczenia [5]. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów były w większości zrównoważone na poziomie wyjściowym, z uwzględnieniem dawki

skumulowanej antracykliny (średnia dawka równoważna doksorubicyny — 293 mg/m² w porównaniu z 316 mg/m² dla piksantronu i grup porównawczych); u trzech chorych stwierdzono przebytą zastoinową niewydolność serca, a u dwóch — niekontrolowaną kardiomiopatię [5]. U chorych leczonych w ramieniu z piksantronem obserwowano znacząco wyższy odsetek całkowitych remisji potwierdzonych (CR, *complete response*) i niepotwierdzonych (CRu, *complete response unconfirmed*), odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) po zakończeniu leczenia, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) ($p = 0,005$; znamienne statystycznie) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (p — nieistotne statystycznie) w porównaniu z komparatorem [5].

Analiza porównawcza podgrup *post hoc* potwierdziła wyższą skuteczność piksantronu jako terapii ratunkowej u pacjentów z wielokrotnie nawrotową chorobą. Spośród 97 pacjentów z agresywnym chłoniakiem z limfocytów B (DLBCL, transformowany chłoniak indolentny i chłoniak grudkowy w stopniu 3.), którzy otrzymywali badany lek jako trzecią lub czwartą linię terapii, uzyskano ORR 43,6% w porównaniu z 12,8% ($p = 0,005$) i CR/CRu 23,1% vs 5,1% ($p = 0,047$) dla piksantronu w porównaniu z grupą kontrolną [5]. W tej podgrupie analiza chorych wcześniej leczonych rytuksymabem wykazała, że leczenie piksantronem wiązało się z lepszą odpowiedzią niż w wypadku leku porównawczego (ORR 45% vs 11,1%; $p = 0,033$) [14]. Zdarzenia niepożądane związane z terapią piksantronem były przewidywalne i łatwe do opanowania. W opisanym badaniu trzeciej fazy zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. odnotowano u 76% chorych w grupie leczonej piksantronem i 52% w grupie porównawczej, z których najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były neutropenia i leukopenia. Neutropenia związana z piksantronem była zwykle przemijająca, a nasilenie neutropenii nie wzrastało z czasem [5].

Analizowany przypadek mężczyzny z nawrotową postacią DLBCL potwierdza skuteczność piksantronu w monoterapii, z dodatkowo korzystnym profilem działań niepożądanych. Mimo braku istotnych schorzeń współistniejących pacjent nie wyraził zgody na ASCT. Schemat leczenia drugiej linii GemOx wybrano na podstawie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa schematu R-GemOx [15] oraz schematu bendamustyna-rytuksymab (BR) u chorych z R/R DLBCL [16]. W pierwszej analizie El Gnaoui i wsp. wykazali wysoką skuteczność schematu R-GemOx (odsetek odpowiedzi na leczenie 83% po 4 cyklach), z akceptowalnym profilem toksyczności hematologicznej (małopłytkowość raportowana u 35% chorych), podczas gdy w analizie Ohmachi i wsp. skuteczność schematu BR była niższa (ORR 62%), przy istotnie większej toksyczności hematologicznej, z małopłytkowością obserwowaną u 70%

chorych. W Polsce program lekowy z rytuksymabem nie pozwala na jego zastosowanie w opornych/nawrotowych postaciach DLBCL, dlatego też stosowano schemat GemOx bez przeciwciała monoklonalnego. Mimo braku skuteczności schematu GemOx u analizowanego chorego nie wystąpiła istotna toksyczność leczenia. Dzięki zastosowaniu piksantronu w monoterapii w leczeniu trzeciej linii uzyskano całkowitą i trwałą remisję procesu, bez istotnych powikłań hematologicznych. Obserwowana leukopenia z neutropenią nie pogłębiała się w porównaniu z wartościami obserwowanymi przed rozpoczęciem leczenia trzeciej linii, a liczba płytek krwi uległa poprawie, co sugeruje wysoki potencjał piksantronu w zahamowaniu reakcji autoimmunologicznych.

Skuteczność piksantronu jako terapii skojarzonej z rytuksymabem badano także w niedawno zakończonym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PIX306 prowadzonym u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL lub chłoniakiem grudkowym G3, którzy nie kwalifikują się do HDC i ASCT (NCT01321541) [17]. Inne badania z zastosowaniem piksantronu to badanie drugiej fazy GOAL (NCT02499003) oceniające skuteczność połączenia piksantronu z przeciwciałem monoklonalnym obinutuzumabem w nawrotowych agresywnych chłoniakach B-komórkowych oraz badanie pierwszej fazy w nawrotowych/opornych chłoniakach B-komórkowych z zastosowaniem piksantronu, rytuksymabu i bendamustyny (NCT01491841) [18, 19].

Badania przedkliniczne piksantronu wykazały jego działanie przeciwnowotworowe, szczególnie w przypadku nowotworów hematologicznych, gdzie piksantron na ogół wykazywał równą lub lepszą aktywność w porównaniu z innymi lekami, z efektem terapeutycznym podobnym do doksorubicyny i mitoksantron, jednakże z mniejszą kardiotoxycnością [20–22]. Silna aktywność przeciwnowotworowa antracyklin wiąże się ze zwiększoną częstością występowania powikłań kardiotoxycznych [23]. Rozwój kardiomiopatii poantracyklinowej jest ściśle związany z podaną dawką leku i jego akumulacją w mięśniu serca oraz wartościami frakcji wyrzutowej lewej komory ocenianej po zakończeniu leczenia [8, 24]. Szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia, w tym z zaburzeniami rytmu serca, leczenie antracykliną może prowadzić do przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [25, 26].

Mechanizmy kardiotoxyczności antracyklin były przedmiotem wielu analiz i dyskusji. Występowanie objawów klinicznych, zarówno w postaci bezobjawowej dysfunkcji serca, jak i pełnej, objawowej niewydolności serca, zależy od indywidualnych predyspozycji genetycznych i istnienia współistniejących klinicznych czynników ryzyka, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca [27, 28]. Wiązanie żelaza i powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS), ostatecznie prowadzące do dysfunkcji i śmierci komór-

rek, są uważane za główny mechanizm powstawania kardiotoxyczości związanej z antracyklinami/lekami antracyklinowymi [7, 8]. Uważa się, że nadprodukcja ROS wywołuje stres oksydacyjny w kardiomiocytach przez tworzenie rodników hydroksylowych (OH) z ROS poprzez reakcje wymagające obecności żelaza [7]. Antracykliny i mitoksantron wiążą żelazo (Fe II), tworząc kompleksy lek-żelazo. Chociaż kompleksy te są niestabilne, mogą reagować z tlenem, tworząc stabilne kompleksy lek-żelazo (Fe III), generujące ROS [9]. Istotna redukcja powikłań sercowo-naczyniowych przy leczeniu piksantronem została przypisana usunięciu 5,8 podstawników (grupowań hydrochinonu) ze struktury chemicznej leku, co sprawia, że piksantron nie jest w stanie związać żelaza i nie następuje katalizowane żelazem uszkodzenie oksydacyjne [21]. Ponadto, w przeciwieństwie do mitoksantronu, piksantron hamuje tworzenie doksorubicynolu z resztkowej doksorubicyny [29]. Unikalna struktura chemiczna piksantronu pozwala mu zachowywać się inaczej niż w wypadku antracyklin i mitoksantronu. Wiele danych przedklinicznych potwierdza mniejszą kardiotoxyczość piksantronu, także w przypadku wcześniejszej ekspozycji na doksorubicynę. Bezpieczeństwo kardiologiczne piksantronu potwierdziły także wyniki otwartego, wielośrodowego, porównawczego badania drugiej fazy, w którym zastąpiono piksantronem doksorubicynę w leczeniu pierwszej linii NHL [30]. W badaniu trzeciej fazy kardiologiczne zdarzenia niepożądane były częstsze w przypadku piksantronu niż w wypadku leku porównawczego (35,3% vs 20,9%), głównie bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory pierwszego lub drugiego stopnia, jednak częstość tych zdarzeń nie zwiększała się wraz z ekspozycją na piksantron [5]. Autorzy zauważyli, że różnice w historii medycznej dotyczącej chorób sercowo-naczyniowych między badanymi grupami (więcej chorych w ramieniu z piksantronem miało wcześniej występującą niewydolność serca lub niekontrolowaną kardiomiopatię) mogły przyczynić się do obserwowanych wyników.

W przedstawionej analizie pacjenta leczonego piksantronem w monoterapii przeprowadzono szczegółową analizę kardiologiczną w trakcie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Nie obserwowano powikłań kardiotoxycznych w okresie stosowania piksantronu oraz w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia. Choć wyniki badań klinicznych potwierdzają zmniejszone ryzyko kardiotoxyczości piksantronu, dla bezpieczeństwa chorych powinna być wdrożona systematyczna kontrola kardiologiczna, nie tylko w okresie leczenia, co jest wymagane obecnie zapisami programu lekowego, ale także po jego zakończeniu, aby ujawnić ewentualne odległe powikłania kardiologiczne.

Przyszłość w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL stanowią nowe przeciwciała monoklo-

nalne, przeciwciała bispecyficzne, leki o mechanizmie działania alternatywnym wobec cytostatyków, limfocyty T z chimerycznym antygenem receptora (CAR-T, *chimeric antigen receptor*) oraz leczenie skojarzone mające na celu maksymalizację synergicznego efektu terapeutycznego, zminimalizowanie oporności na klony, poprawę wskaźników przeżycia, bez znaczącego zwiększenia toksyczości terapii. Idealnymi kandydatami do stosowania w połączeniu z piksantronem są inhibitory topoizomerazy II (piksanton tylko słabo hamuje topoizomerazę II w klinicznie istotnych stężeniach), takie jak etopozyd, lub regulatory mitotycznych punktów kontrolnych jak bendamustyna [31, 32]. W trwającym obecnie badaniu pierwszej i drugiej fazy (PREBEN) oceniane są skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej piksantronem, etopozydem, bendamustyną i rytuksymabem u chorych z nawrotowymi, agresywnymi NHL (NCT02678299) [31, 33]. Prowadzone są badania potwierdzające skuteczność połączenia piksantronu z inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona oraz kinazy fosfatydyloinozytoli [32].

Jednym z największych wyzwań jest przezwyciężenie wszelkich uprzedzeń do leku, które mogą wynikać z mechanizmu działania zbliżonego do antracyklin i obaw o kardiotoxyczość. W tym zakresie pomocne będą dalsze badania oceniające skuteczność leku i potwierdzające jego bezpieczeństwo, szczególnie w przypadku obiecujących terapii skojarzonych.

Artykuł sponsorowany przez firmę Servier.

Piśmiennictwo

1. Armitage J.O., Gascoyne R.D., Lunning M.A., Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390(10091): 298–310.
2. Sehn L.H., Gascoyne R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015; 125(1): 22–32.
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. i wsp. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v116-25.
4. Salles G.A., Pettengell R., Cordoba R., Długosz-Danecka M., Jurczak W., Tilly H. Treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma beyond frontline therapy in patients not eligible for stem cell transplantation: a structured review. *Leuk. Lymphoma* 2019: 1–16.
5. Pettengell R., Coiffier B., Narayanan G. i wsp. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 696–706.
6. European Medicines Agency. Pixuvri (pixantrone): summary of product characteristics. 2016, <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 12.08.2017].
7. Menna P., Salvatorelli E., Minotti G. Rethinking Drugs from Chemistry to Therapeutic Opportunities: Pixantrone beyond Anthracyclines. *Chem. Res. Toxicol.* 2016; 29(8): 1270–8.
8. Sawyer D.B. Anthracyclines and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(12): 1154–1156.
9. Pogorelnik B., Perdih A., Solmajer T. Recent developments of DNA poisons — human DNA topoisomerase II α inhibitors — as anti-cancer agents. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(13): 2474–2488.

10. De Isabella P., Palumbo M., Sissi C. i wsp. Topoisomerase II DNA cleavage stimulation, DNA binding activity, cytotoxicity, and physico-chemical properties of 2-aza- and 2-aza-oxide-anthracenedione derivatives. *Mol. Pharmacol.* 1995; 48(1): 30–38.
11. Hazlehurst L.A., Krapcho A.P., Hacker M.P. Comparison of aza-anthracenedione-induced DNA damage and cytotoxicity in experimental tumor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50(7): 1087–1094.
12. Borchmann P., Morschhauser F., Parry A. i wsp. Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 2003; 88(8): 888–894.
13. Keating G.M. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Drugs* 2016; 76(16): 1579–1586.
14. Pettengell R., Sebban C., Zinzani P.L. i wsp. 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.
15. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. i wsp. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann. Oncol.* 2007; 18(8): 1363–1368.
16. Ohmachi K., Niitsu N., Uchida T. i wsp. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(17): 2103–2109.
17. Belada D., Georgiev P., Dakhil S. i wsp. Pixantrone-rituximab versus gemcitabine-rituximab in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Future Oncol.* 2016; 12(15): 1759–1768.
18. ClinicalTrials.gov. GOAL: GA101 plus pixantrone for relapsed aggressive lymphoma [NCT02499003]. 2017, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499003> [dostęp: 11.10.2017].
19. ClinicalTrials.gov. IIT CTI bendamustine, rituximab, pixantrone in relapsed/refractory B cell non-Hodgkin's lymphoma (BRP) [NCT01491841]. 2017, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01491841> [dostęp: 11.10.2017].
20. Beggiolin G., Crippa L., Menta E. i wsp. Bbr 2778, an aza-anthracenedione endowed with preclinical anticancer activity and lack of delayed cardiotoxicity. *Tumori.* 2001; 87(6): 407–16.
21. Hasinoff B.B., Wu X., Patel D., Kanagasabai R., Karmahapatra S., Yalowich J.C. Mechanisms of Action and Reduced Cardiotoxicity of Pixantrone; a Topoisomerase II Targeting Agent with Cellular Selectivity for the Topoisomerase IIalpha Isoform. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 356(2): 397–409.
22. Longo M., Della Torre P., Allievi C., Morisetti A., Al-Fayoumi S., Singer J.W. Tolerability and toxicological profile of pixantrone (Pixuvri®) in juvenile mice. Comparative study with doxorubicin. *Reprod. Toxicol.* 2014; 46: 20–30.
23. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A., Tsai W.Y., Grann V.R., Jacobson J.S. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(19): 3159–3165.
24. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. i wsp. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131(22): 1981–1988.
25. Jurczak W., Szmít S., Sobocinski M. i wsp. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen — a national multicenter study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(6): 5212–5217.
26. Szmít S., Jurczak W., Zaucha J.M. i wsp. Acute decompensated heart failure as a reason of premature chemotherapy discontinuation may be independent of a lifetime doxorubicin dose in lymphoma patients with cardiovascular disorders. *Int. J. Cardiol.* 2017; 235: 147–153.
27. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. i wsp. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89(9): 1287–1306.
28. Długosz-Danecka M., Gruszka A.M., Szmít S. i wsp. Primary Cardio-protection Reduces Mortality in Lymphoma Patients with Increased Risk of Anthracycline Cardiotoxicity, Treated by R-CHOP Regimen. *Chemotherapy* 2018; 63(4): 238–245.
29. Salvatorelli E., Menna P., Paz O.G. i wsp. 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.
30. Herbrecht R., Cernohous P., Engert A. i wsp. Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2013; 24(10): 2618–2623.
31. Clinical Trials.gov. Phase 1/2 study of the combination of pixantrone, etoposide, bendamustine, and in CD20 positive tumors, rituximab in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphomas of B- or T-cell phenotype — the P[R]EBEN study [NCT02678299]. 2017, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678299> [dostęp: 14.9.2017].
32. Zinzani P.L., Corradini P., Martelli M. i wsp. Critical concepts, practice recommendations, and research perspectives of pixantrone therapy in non-Hodgkin lymphoma: a SIE, SIES, and GITMO consensus paper. *Eur. J. Haematol.* 2016; 97(6): 554–61.
33. Clausen M.R., Leppa S., de Nully Brown P. i wsp. The Combination of Pixantrone, Etoposide, Bendamustine and, in CD20+ Tumors, Rituximab (PREBEN) Shows Promising Feasibility/Efficacy in Heavily Pre-Treated Aggressive Lymphomas of B- and T-Cell Phenotype — Results of the Pre-Trial Experience Leading to a Nordic Phase 1/2 Study (the PREBEN Trial). *Blood* 2016; 128: 1782.