

HEMATOLOGIA

Piksantron w leczeniu opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

rozmawiała Ewa BIERNACKA



fot. archiwum

Rozmowa z dr n. med. Moniką Długosz-Danecką z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B – w skrócie DLBCL, od angielskiego *diffuse large B-cell lymphoma* – to najczęściej występująca grupa chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego. Jak wielu chorych na DLBCL jesteśmy w stanie wyleczyć przy użyciu obecnych opcji terapeutycznych?

Według danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków DLBCL stanowi 22 proc. wszystkich rozpoznań i ok. 70–80 proc. w grupie chłoniaków agresywnych. Około 60 proc. chorych możemy wyleczyć w pierwszej linii lub w nawrocie choroby, jednak 35–40 proc. odpowiada na leczenie źle lub jest na nie oporne. Standardem postępowania

dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową jest wysokodawkowana chemioterapia wsparta autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych – ASCT. Jeżeli to postępowanie okazuje się skuteczne, pacjenci rokują lepiej. Musimy sobie jednak uświadomić, że na DLBCL chorują głównie osoby starsze, a ponad 50 proc. chorych ma więcej niż 65 lat, czyli jest w wieku uznawanym za podeszły w odniesieniu do tej grupy nowotworów. Tacy pacjenci rzadko kwalifikują się do procedury intensywnego leczenia ze względu na liczne schorzenia współistniejące oraz możliwość wystąpienia powikłań. Skoro tak, to szanse dla nich zdecydowanie maleją, ponieważ dostępne terapie są mało skuteczne. Wprowadzenie piksantronu do programu lekowego zwiększyło szanse chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia. Wśród pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B na pewno 35–40 proc. stanowią chorzy, u których z różnym skutkiem stosowane jest leczenie kolejnych linii. Z tej grupy 10–15 proc. udaje się uratować, pozostali umierają. Wciąż jest to duże wyzwanie i dla hematologów, i dla onkologów, ponieważ szanse na wyleczenie przy każdym kolejnym nawrocie maleją.

W erze powszechnego stosowania rytuksymabu w leczeniu pierwszej linii nawrotowa lub oporna, tzw. R/R, postać DLBCL nadal pozostaje wyzwaniem, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowaną chemioterapią wspartą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Opcją terapeutyczną dla tych chorych jest piksantron – pierwszy lek zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) w monoterapii do leczenia trzeciej lub czwartej linii agresywnych, niezianicznych chłoniaków B-komórkowych. Unikalna struktura chemiczna i właściwości farmakologiczne warunkują bezpieczeństwo kardiologiczne przy zachowanej typowej dla antracyklin skuteczności terapeutycznej.

Jakie są możliwości leczenia tych chorych – cytostatyki i przeciwciała monoklonalne są podstawą terapii?

W pierwszej linii standardem – właściwie paradygmatem leczenia DLBCL, a na pewno punktem zwrotnym, jeśli chodzi o tych chorych – było wprowadzenie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią w protokole RCHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon. Dodanie rytuksymabu do standardowego leczenia CHOP poprawiło istotnie nie tylko czas przeżycia wolny od progresji, ale także przeżycie całkowite tych chorych. Ich rokowanie zdecydowanie się poprawiło. Ale kij zawsze ma dwa końce.

Poprawiły się wyniki leczenia pierwszej linii, ale też pojawiły się przypadki szczególnie trudne i oporne na kolejne terapie. Do tego dochodzi jeszcze jedna kwestia: w schemacie z rytuksymabem, który jest przeciwciałem monoklonalnym, doksorubicyna jest lekiem o działaniu potencjalnie kardiotoksycznym. Tymczasem, jak wiadomo, w populacji pacjentów starszych często mamy do czynienia ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wyjściowo są oni „uszkodzeni” kardiologicznie, zwłaszcza w polskiej populacji, gdzie choroba niedokrwienna serca jest dość popularna, a styl życia, przez wiele lat w naszym kraju zakorzeniony, doprowadził do rozwoju chorób cywilizacyjnych: cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca czy niewydolności serca. Pacjent z takimi schorzeniami nie kwalifikuje się do terapii lekiem potencjalnie kardiotoksycznym. A grupa chorych, którzy się nie kwalifikują do intensywnego leczenia i którzy nie odpowiadają na leczenie, rokuje najgorzej.

Jak skuteczna jest pierwsza linia leczenia?

W standardzie, czyli w postępowaniu pierwszej linii, w zasadzie nie ma lepszego leczenia niż obecnie obowiązujący schemat RCHOP. Oczywiście są badania kliniczne z dołączeniem drugiego przeciwciała, np. polatuzumabu vedotin, który sprawdził się w chorobie nawrotowej, ale do tej pory standard się broni i schemat, zwłaszcza w chorobie bez niekorzystnych podtypów genetyczno-molekularnych, odznacza się dość wysoką skutecznością. Jedynie u chorych, którzy nie odpowiadają na to leczenie, rokowanie znacząco się pogarsza.

Co możemy zaoferować chorym opornym na leczenie?

Najlepszym postępowaniem byłaby wysokodawkowana chemioterapia i autologiczne przeszczepienie szpiku. Przy czym u pacjentów, którzy się do tego nie kwalifikują albo nie odpowiadają na leczenie ratunkowe wysokodawkowaną chemioterapią, możliwości terapeutyczne się zawężają. Mamy cytostatyki w monoterapii, ponieważ rytuksymab, dostępny tylko w leczeniu pierwszej linii, jest objęty programem lekowym, bez możliwości wykorzystania go w przypadku oporności lub nawrotu choroby. Jeśli chory nie uczestniczy w badaniu klinicznym, jest skazany na leczenie cytostatykiem w monoterapii, np. bendamustyną czy gemcytabiną. Wspomniany piksantron – jedyny lek zarejestrowany i refundowany w leczeniu DLBCL w trzeciej lub czwartej linii – jest zarezerwowany dla pacjentów z nawrotem po skutecznym leczeniu pierwszej linii schematem z antracykliną, którzy

uzyskali przynajmniej 6-miesięczną odpowiedź na to leczenie. To wąska grupa chorych.

| Jakie cechy piksantronu ustalono w badaniach klinicznych?

Badanie rejestracyjne PIX301 wykazało istotnie wyższą skuteczność tego leku w stosunku do komparatorów, różnych pojedynczych cytostatyków. W kwestii profilu toksyczności piksantronu – najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była toksyczność hematologiczna, głównie neutropenia, którą łatwo możemy przewidzieć i jej zapobiegać, choćby podając czynniki wzrostu granulocytów. W badaniu PIX301 nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności. Lek ma trochę inną budowę i inny profil działania w porównaniu z pochodnymi doksorubicyny i nie wykazuje kardiotoxyczności wczesnej czy późnej. Przynajmniej nie ma do tej pory takich doniesień. To jest istotna okoliczność, ponieważ pacjent z DLBCL jest często starszy, a po drugie w pierwszej linii leczony antracykliną, co wiąże się z ryzykiem powikłań kardiologicznych. Dlatego piksantron okazał się lekiem korzystnym: ma wyższą skuteczność od innych cytostatyków i lepszy profil bezpieczeństwa. Stanowi więc z pewnością alternatywę w terapii.

| Także dla pacjentów, którzy wyczerpali życiową dawkę antracyklin?

Ta dawka zostaje wyczerpana, jeżeli podamy pełny schemat CHOP w pierwszej linii, czyli osiem cykli – to jest 400 mg doksorubicyny na kwadrat powierzchni ciała. Taki pacjent kolejny raz nie może być leczony doksorubicyną. Natomiast piksantronem – tak. W pewnym sensie dostajemy lek o podobnej skuteczności jak antracykliny, ale o innym mechanizmie działania i większym bezpieczeństwie, co z pewnością stanowi opcję dla tych pacjentów.

| W innym badaniu piksantron był porównywany z antracyklinami i antracenedionami.

Doksorubicyna – antybiotyk z grupy antracyklin o działaniu przeciwnowotworowym, i mitoksantron – syntetyczny antybiotyk antracyklinowy, pochodna antrachinonu o silnym działaniu przeciwnowotworowym, są lekami pochodnymi z grupy antracyklin.

| Jaka może być przyszłość terapii DLBCL?

Na pewno przyszłością są nowe przeciwciała. Dowiedziono skuteczności kolejnych kombinacji, badany jest polatuzumab vedotin – przeciwciało sprzęgnięte z monometyloaurystatyną. Polatuzumab wykazał wysoką skuteczność w nawrotowym i opornym DLBCL. Kolejne przeciwciała anty-CD19 – przeciwciało MOR 208 (tafasitamab) – również wykazuje wysoką skuteczność czy to w monoterapii, czy w połączeniu z bendamustyną lub lekiem immunomodulującym – lenalidomidem. Inhibitory kinaz, leczenie celowane, są mniej badane w DLBCL, ale też próbuje się ich w różnych kombinacjach z przeciwciałami. Oceniane jest również bezpieczeństwo i skuteczność schematów wielolekowych. Tak więc przyszłość terapii DLBCL upatrujemy nie tylko w nowych przeciwciałach, w nowych lekach celowanych i w nowych połączeniach cytostatyków, ale przede wszystkim w CAR T-cells. One zdecydowanie są terapią przyszłości, w Polsce jednak wciąż niedostępna.

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier PX190655

Alicja KOSTECKA

Sekwencyjne terapię szpiczaka plazmocytozowego

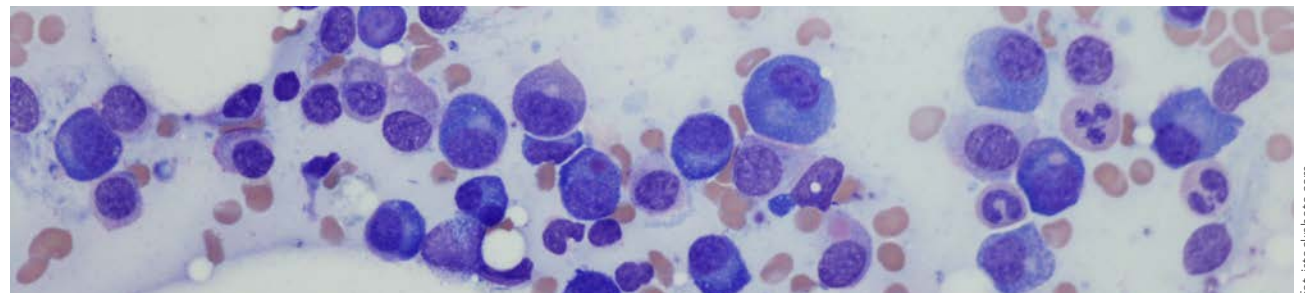


foto: istockphoto.com

Szpiczak plazmocytozowy jest złośliwym nowotworem układu krwiotwórczego, rozwija się w szpiku, a zmiany, jakie powoduje, mają charakter rozsiany. Wywołuje go nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych obecnych w szpiku kostnym. Szpiczak plazmocytozowy stanowi ok. 1–2 proc. wszystkich nowotworów złośliwych i 10–15 proc. zachorowań na nowotwory hematologiczne. Chorobę charakteryzuje postępujące rozprzestrzenianie się zmienionych nowotworowo plazmacytów i osłabienie struktury kości.

Szpiczak plazmocytozowy rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmacytów skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz niekontrolowanym wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin (przeciwciał). Nadmierne stężenie tych przeciwciał jest dominującą przyczyną objawów szpiczaka. W przypadku szpiczaka plazmocytozowego są to identyczne kopie danego przeciwciała – tzw. przeciwciała monoklonalne.

Wiele nowoczesnych leków wciąż nie jest w naszym kraju refundowanych, ale sukcesywnie zwiększa się dostęp do najnowszych terapii lekowych w hematologii. Najważniejsze jest to, by lekarze mogli decydować, jaki lek będzie najbardziej skuteczny u pacjenta. Im więcej opcji leczenia, tym większa szansa na lepszą jakość życia i dłuższe przeżycie dla chorych na szpiczaka. W 2018 r. chorzy na szpiczaka plazmocytozowego uzyskali dostęp do nowego leku – pomalidomidu. W 2019 r. mają zostać wprowadzone refundacje kolejnych nowoczesnych leków, m.in. dwóch, trzech leków stosowanych w leczeniu szpiczaka.

Mimo niewątpliwego postępu w leczeniu szpiczaka choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna, chociaż mediana całkowitego czasu przeżycia wydłużyła się dwukrotnie, a w wybranych podgrupach chorych nawet trzykrotnie. W Polsce wciąż brakuje nowoczesnego leczenia dla chorych z oporną i nawrotową postacią szpiczaka. Większość tych leków istotnie wydłuża czas do progresji choroby. Jest nawet lek, który wydłuża całkowite przeżycie, co jest niezwykle osiągnięciem medycyny i ogromną szansą dla pacjentów ze szpiczakiem.

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. Od 2013 r. zarejestrowano w Europie sześć nowych leków. W Polsce

można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3–6 lat. Tymczasem w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest bardzo niewielki. Lepiej jest nawet w takich krajach jak Rumunia, bo pacjenci mają do wyboru karfilzomib i daratumumab. W Czechach i na Słowacji chorzy na szpiczaka mają dostęp aż do pięciu leków nowej generacji.

– Szpiczak jest chorobą nieuleczalną, przebiegającą nawrotowo i wymagającą w związku z tym wielu linii terapii. Im większym spektrum leków dysponują lekarze, tym bardziej mogą pomóc, to znaczy przedłużyć życie pacjentów. Większą skuteczność zapewnia leczenie skojarzone, standardem są obecnie schematy trójlekowe. Leki immunomodulujące należą do podstawowych grup leków stosowanych w terapii szpiczaka i wchodzić w skład terapii trójlekowych. Istotne jest, że mogą być stosowane sekwencyjnie, czyli lenalidomid jest skuteczny u chorych, którzy otrzymywali wcześniej talidomid, a pomalidomid jest skuteczny u chorych, którzy otrzymywali wcześniej lenalidomid – mówi prof. dr hab. n. med. Iwona Hus z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

W ostatniej dekadzie obserwujemy niebywały postęp w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, który zawdzięczamy wprowadzeniu nowych leków o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania. Są to: nowe analogi talidomidu (lenalidomid i pomalidomid), inhibitory proteasomu (bortezomib, karfilzomib, icksazomib), inhibitory deacetyazy histonowej (panobinostat) oraz przeciwciała monoklonalne (daratumumab i elotuzumab). Nowe leki – pomalidomid, lenalidomid i bortezomib – pozwalają uzyskać odpowiedź terapeutyczną u ponad 80 proc. chorych, a ich kombinacja umożliwia uzyskanie remisji choroby prawie u wszystkich chorych poniżej 70. roku życia.