

## HEMATOLOGIA

## Piksantron w leczeniu

Pacjenci z chłoniakami agresywnymi z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) otrzymują najpierw klasyczną immunochemioterapię pierwszej linii, a w przypadku oporności na leczenie pierwszoliniowe bądź nawrotu choroby – immunochemioterapię drugiej linii. Jak jednak postępować u chorych z opornością na dwie lub trzy linie chemioterapii? W takich przypadkach można by zastosować nowocześniejsze metody, czyli immunoterapię, ale niestety dostęp do nich jest dla polskich pacjentów ograniczony. Dostępnym lekiem, stanowiącym szansę dla chorych, u których zawiodły inne opcje terapeutyczne, jest piksantron.

O możliwościach zastosowania tego leku mówiła podczas konferencji IX Praktyka Hematologiczna 2022 dr hab. n. med. Justyna Rybka z Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Chłoniaki agresywne z dużych komórek B to różnorodna grupa nowotworów wydających się z dojrzałych, znajdujących się we krwi obwodowej limfocytów B. Mogą się pojawić u osób w każdym wieku, jednak częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. Stanowią one ponad 20 proc. wszystkich nowotworów układu chłonnego oraz ok. 30 proc. chłoniaków nieziarnicznych. W Polsce każdego roku rozpoznaje się ok. 8 tys. nowych zachorowań na DLBCL. Patogeneza choroby jest wieloczynnikowa – biorą w niej udział zarówno zaburzenia epigenetyczne, jak i nieprawidłowości immunologiczne, zaburzenia proliferacji i różnicowania, nieprawidłowości apoptozy, nieprawidłowości cyklu komórkowego, zaburzenia szlaków sygnałowych.

Piksantron był pierwszym lekiem zatwierdzonym przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* – EMA) do stosowania w monoterapii w leczeniu trzeciej lub czwartej linii agresywnych nieziarnicznych chłoniaków B-komórkowych (tj. choroby wielokrotnie nawracającej lub odpornej na leczenie). Lek ten jest pochodną antracyklin, ale jego unikalna struktura chemiczna i właściwości farmakologiczne warunkują wysokie bezpieczeństwo kardiologiczne. Ta cecha wyróżnia piksantron z grupy antracyklin, które generalnie charakteryzują się dużą kardiotoksycznością, co ogranicza możliwości ich stosowania u pacjentów z chłoniakami. Co ważne, bezpieczeństwo kardiologiczne piksantronu idzie w parze z typową dla antracyklin wysoką skutecznością terapeutyczną.

pozytywne wyniki badania rejestracyjnego piksantronu (PIX301) zostały

dr hab. Justyna Rybka



opublikowane w 2012 r. Było to randomizowane badanie kliniczne III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo piksantronu stosowanego w monoterapii z bezpieczeństwem i skutecznością innych standardowych metod leczenia. Wykazano w nim znaczną przewagę piksantronu nad komparatorem w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (średnio 5,3 miesiąca), czasu trwania remisji (średnio 9,6 miesiąca) oraz średniego czasu przeżycia całkowitego (10,2 miesiąca). Odsetek odpowiedzi na leczenie w ramieniu z piksantronem wyniósł 28 proc. vs 10 proc.



Bezpieczeństwo kardiologiczne piksantronu idzie w parze z typową dla antracyklin wysoką skutecznością terapeutyczną

w ramieniu z komparatorem. Najczęstszym działaniem niepożądanym piksantronu była neutropenia.

Cztery lata później ukazała się analiza post-hoc badania PIX301. Wykazała ona, że odsetki odpowiedzi na leczenie wynosiły 43 proc. w grupie pacjentów otrzymujących piksantron vs 12 proc. w grupie leczonej inną chemioterapią. Piksantron okazał się szczególnie skuteczny w trzeciej i w czwartej linii leczenia.

Lek jest podawany w postaci powolnego wlewu dożylnego w cyklach 28-dniowych, zwykle 3 razy w ciągu cyklu w zalecanej dawce 50 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Marta Koton-Czarnecka

# agresywnych chłoniaków

Dawkowanie zależy jednak od wieku, masy ciała, chorób towarzyszących oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Jak przekonywała ekspertka, piksantron jest dobrą opcją terapeutyczną dla chorych z oporną lub nawrotową postacią chłoniaków agresywnych, ale co więcej – może stanowić terapię pomostową do leczenia nowymi cząsteczkami lub autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

## Przypadek 1

Pacjent 71-letni z rozpoznaniem w marcu 2016 r. chłoniakiem z komórek płaszczka (z zajęciem części nosowej gardła i lewego migdałka podniebiennego) w stadium IVA (z naciekiem szpiku). Chory został zakwalifikowany do leczenia według schematu R-CHOP. Po otrzymaniu ośmiu cykli uzyskał całkowitą remisję potwierdzoną w badaniu PET-CT, a następnie otrzymywał terapię podtrzymującą rituksimabem. Ze względu na wiek nie został zakwalifikowany do autotransplantacji komórek krwiotwórczych. Półtora roku później (w październiku 2017 r.) nastąpiła progresja choroby z naciekiem migdałka podniebiennego prawego, zajęciem szpiku oraz węzłów chłonnych w przestrzeni pozaotrzewnowej. Mężczyzna został zakwalifikowany do terapii w schemacie RB. Otrzymał trzy cykle, jednak leczenie było powikłane toksycznością hematologiczną (długo utrzymująca się neutropenia, ciężkie powikłania infekcyjne wymagające hospitalizacji). Badanie PET-CT wykazało ponownie progresję choroby, dlatego zastosowano kolejną linię leczenia, czyli trzy cykle rytuksymab/cytarabina/bortezomib. Terapia ta była powikłana polineuropatią.

We wrześniu 2018 r. kolejne badanie PET-CT wykazało progresję choroby (zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, nacieki szpiku), w związku z czym w październiku 2018 r. pacjent został zakwalifikowany do programu le-

kowego z zastosowaniem piksantronu. Tolerancja tego leczenia była dobra, nie stwierdzono kardi toksyczności, jedynym działaniem niepożądanym była neutropenia w stopniu 3 (bez gorączki). Chory otrzymywał profilaktycznie czynnik wzrostu G-CSF. Po zrealizowaniu sześciu cykli leczenia piksantronem w badaniu PET-CT stwierdzono mieszaną odpowiedź na terapię – regresję powiększonych węzłów chłonnych poniżej przepony oraz stabilizację węzłów chłonnych powyżej przepony. Przez 12 kolejnych miesięcy pacjent pozostawał bez leczenia, ze stabilnym obrazem choroby.

## Przypadek 2

Pacjent 56-letni od kilku miesięcy skarżył się na suchy kaszel oraz objawy ogólne, takie jak: nocne poty, gorączka, utrata masy ciała. W marcu 2018 r. w badaniu CT klatki piersiowej uwidoczono rozległy nacieki w śródpiersiu obejmujący płuca. W bada-

niu histopatologicznym z pobranego wyliczka stwierdzono DLBCL. W PET-CT obrazowano powiększone węzły chłonne po obu stronach przepony i zmiany naciekowe w płucach (stadium IVB).

Pacjent został zakwalifikowany do leczenia w schemacie R-CHOP. Po sześciu cyklach w badaniu PET-CT stwierdzono częściową remisję, co było powodem do zmiany terapii. Chory otrzymał leczenie drugoliniowe w schemacie R-DHAP, a po otrzymaniu trzech cykli został zakwalifikowany do autotransplantacji komórek krwiotwórczych. W badaniu PET-CT wykonanym przed tą procedurą stwierdzono jednak ponowną progresję choroby, co uniemożliwiło przeprowadzenie przeszczepienia. Ze względu na podwyższone wartości kreatyniny pacjent nie spełniał kryteriów włączenia do badania klinicznego z przeciwciałem bispecyficznym.

W trzeciej linii leczenia chory otrzymał piksantron – cztery cykle, zgodnie z zapi-

sami programu lekowego. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, jedynym działaniem niepożądanym była neutropenia, bez powikłań infekcyjnych. W badaniu PET-CT po zakończeniu terapii stwierdzono całkowitą remisję metaboliczną. W związku z tym u pacjenta wykonano autotransplantację komórek krwiotwórczych, a następnie radioterapię na zmianę resztkową w śródpiersiu.

Pół roku po zakończonej radioterapii w badaniu PET-CT utrzymuje się obraz remisji całkowitej. W badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa lewej komory wynosi 60 proc. Mężczyzna prowadzi aktywne życie zawodowe i sportowe jako uczestnik maratonów. ■

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier Polska Sp. z o.o. PX220513

”

Piksantron jest dobrą opcją terapeutyczną dla chorych z oporną lub nawrotową postacią chłoniaków agresywnych

