

Skuteczność minimalnej dawki lenalidomidu w leczeniu nawrotowej postaci szpiczaka plazmocytoowego

Effectiveness of minimal dose of lenalidomide in the treatment of relapsed plasma cell myeloma

Hanna Ciepłuch¹, Jan Maciej Zaucha^{2,3}

¹Department of Haematology, Diana, Princess of Wales Hospital, Grimsby, Wielka Brytania

²Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia

³Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 63-letniej chorej z drugim nawrotem szpiczaka plazmocytoowego po wcześniejszym leczeniu cyklofosfamidem, talidomidem i deksametazonem w połączeniu z wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, a następnie po leczeniu bortezomibem z deksametazonem w okresie pierwszej wznowy choroby. W okresie drugiego nawrotu u chorej stwierdzano pancytopenię po zastosowaniu standardowych dawek lenalidomidu. Dopiero minimalna dawka lenalidomidu — 5 mg co drugi dzień, w połączeniu z deksametazonem i wspomagana czynnikami wzrostu, pozwoliła na bezpieczne kontynuowanie chemioterapii i uzyskanie całkowitej remisji, w której chora pozostaje od 9 miesięcy. Obecnie kontynuuje ona leczenie podtrzymujące lenalidomidem.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, nawrót, lenalidomid, leczenie podtrzymujące

Hematologia 2011; 2, 2: 204–208

Abstract

We present a case of 63 year-old lady in the second relapse of plasma cell myeloma, initially treated with cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone chemotherapy combined with high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation and bortezomib and dexamethasone in the first relapse afterwards, who developed a severe pancytopenia being on standard dose of lenalidomide, that was started in the second relapse. We were forced to minimize the dose of lenalidomide to 5 mg every other day, administered with a standard dexamethasone dose, and supported with growth factors. Such a treatment was reasonably safe and produced complete response. The patient remains in complete remission on maintenance therapy with lenalidomide.

Key words: plasma cell myeloma, relapse, lenalidomide, maintenance therapy

Hematologia 2011; 2, 2: 204–208

Wprowadzenie

W ostatnich 10–15 latach dokonał się ogromny postęp w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (*plasma cell myeloma*) — głównie dzięki wprowadzeniu do leczenia talidomidu [1], bortezomibu [2] i lenalidomidu [3]. Talidomid był pierwszym lekiem z grupy tak zwanych immunomodulatorów. Do powszechnego stosowania dopuszczono analog talidomidu — lenalidomid, który cechuje podobny mechanizm działania, ale lek ten jest skuteczniejszy, mniej toksyczny i lepiej tolerowany [4]. Już wkrótce można się spodziewać kolejnego leku z tej grupy — pomalidomidu [5, 6]. Na obecnym etapie wiedzy i doświadczenia poszukuje się najskuteczniejszych i najmniej toksycznych schematów leczenia I linii, a także nawrotowych i opornych postaci choroby, co często jest znacznie trudniejsze i wymaga ogromnego wyczucia klinicznego. Stosowane schematy niejednokrotnie wymagają znacznych modyfikacji dawek, ze względu na toksyczność nasiloną u uprzednio leczonych chorych. W pracy zaprezentowano przypadek 63-letniej chorej z nawrotową postacią szpiczaka plazmocytozy, w drugiej pełnoobjawowej wznowie, u której udało się uzyskać całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) choroby przy początkowym użyciu minimalnych dawek lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem.

Opis przypadku

W marcu 2007 roku 60-letnia chora została przyjęta do szpitala rejonowego w *Grimsby (Diana, Princess of Wales Hospital, Wielka Brytania)* z podejrzeniem szpiczaka plazmocytozy. Wstępne badania wykonane przez lekarza rodzinnego wykazały obecność białka monoklonalnego IgG kappa (39 g/l) i graniczną niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny (Hb) wynoszącym 11,3 g/dl. Pacjentka skarżyła się na pogarszające się od kilku miesięcy samopoczucie i uogólnione bóle kości. Dotychczas poważnie nie chorowała i była aktywna zawodowo. Badanie przedmiotowe nie wykazywało odchyłań od stanu prawidłowego. Przeprowadzone badania dodatkowe potwierdziły rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy IgG kappa ze zmianami osteolitycznymi i masywnym zajęciem szpiku przez patologiczne plazmocyty. Badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) ujawniło liczne anomalie, w tym niezrównoważoną rearanżację *IgH/CCND1*, *IgH/FGFR3*, liczne kopie chromosomu 8 i 11 oraz genów *BCL1* i *C-MYC*. Funkcja nerek była prawidłowa, stężenie albuminy — w normie, a β_2 -mikroglobuliny — po-

wyżej normy (4,2 mg/l). Zaawansowanie choroby oceniono na stadium IIIA według *Durie-Salmona*, a rokowanie określono jako pośrednie stadium II według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS, *International Staging System*).

Chora została włączona do ogólnobrytyjskiej próby klinicznej (*Myeloma IX*) i była leczona zgodnie z protokołem według schematu talidomid, cyklofosfamid, deksametazon (CTD). Po 4 cyklach leczenia uzyskano częściową regresję choroby — stężenie białka monoklonalnego obniżyło się do 3,3 g/l. Wówczas chorą poddano wysokodawkowanej chemioterapii (melfalan w dawce 200 mg/m²), z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, uzyskując CR we wrześniu 2007 roku.

Rok później doszło do pełnoobjawowej wznowy, ze stężeniem białka monoklonalnego we krwi obwodowej wynoszącym 52 g/l. Tym razem chora była leczona bortezomibem z deksametazonem. Po 5 cyklach i uzyskaniu fazy *plateau* (stężenie białka monoklonalnego 3 g/l) odstąpiono od leczenia. Terapia była okresowo powikłana małopłytkowością; wystąpiły również objawy polineuropatii. W listopadzie 2009 roku doszło do kolejnej wznowy z niedokrwistością (Hb 9,7 g/dl), obniżoną do 109 G/l liczbą płytek krwi (PLT, *platelets*), hiperkalcemią i stężeniem białka monoklonalnego równym 54 g/l. W okresie tym stwierdzano prawidłową czynność nerek, a szpik kostny był nacieczony atypowymi plazmocydami o fenotypie CD19–, CD56–, CD27+, CD45+.

Zgodnie z obowiązującym protokołem rozpoczęto leczenie lenalidomidem, w dawce 25 mg/dobę przez 21 dni, w połączeniu z deksametazonem w dawce 40 mg/dobę w dwóch 4-dniowych cyklach (dni: 1.–4. i 15.–18.). Po 6 dniach terapii chora została przyjęta na oddział hematologiczny z objawami skazy krwotocznej, neutropenią (0,3 G/l), stężeniem Hb wynoszącym 9,0 g/dl i PLT poniżej 10 G/l. Przerwano leczenie lenalidomidem, przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (kkcz) i płytkowych (kpk) i rozpoczęto podawanie granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Po stabilizacji stanu ogólnego i wzroście liczby neutrocytów, przy wciąż utrzymującej się małopłytkowości (50 G/l), zdecydowano o kontynuacji leczenia lenalidomidem w zmniejszonej dawce (15 mg/d.). Podobnie jak poprzednio, po 6 dniach terapii chora ponownie wymagała jej przerwania, przetoczenia kkc i kpk oraz podawania G-CSF. Po tygodniu leczenia wspomagającego i poprawie wyników morfologii krwi po raz kolejny podjęto próbę terapii lenalidomidem, tym razem w dawce 5 mg/dobę. Podobnie jak wcześniej, po 7 dniach leczenia doszło do rozwoju pancytopenii, z koniecznością przetaczania

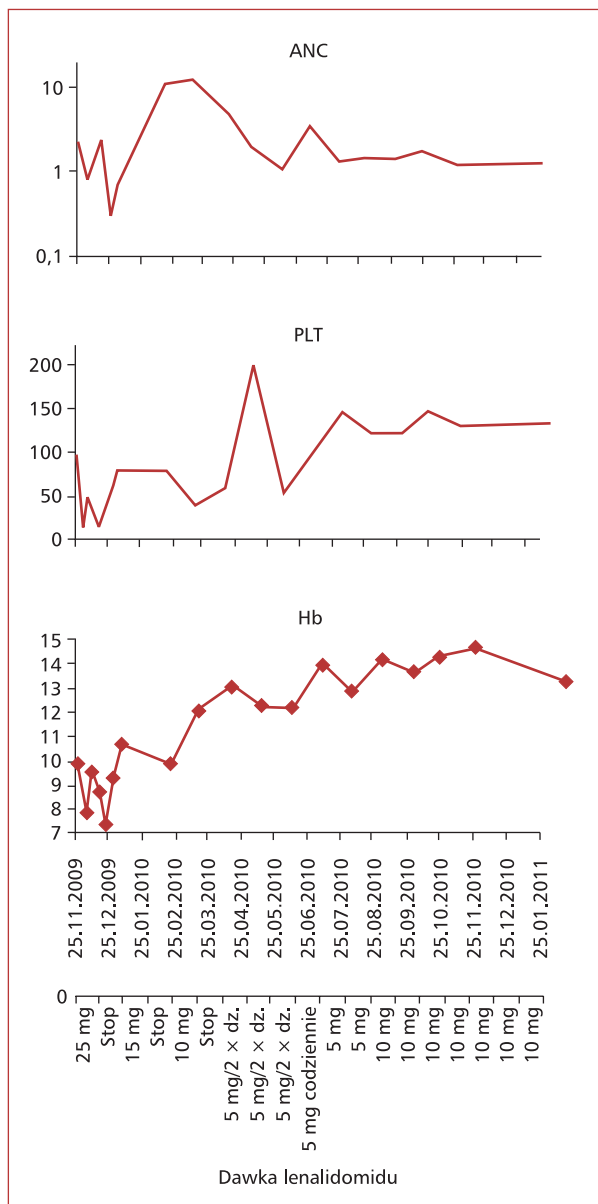
preparatów krwiopochodnych. Chora nadal otrzymywała krwiotwórcze czynniki wzrostu.

W tym czasie zaobserwowano także zdecydowane obniżenie stężenia białka monoklonalnego do 14 g/l, co skłoniło do podjęcia decyzji o kolejnej próbie leczenia lenalidomidem, tym razem w dawce 5 mg co drugi dzień przez 21 dni (11 tabletek po 5 mg w miesiącu), z deksametazonem w dawce 40 mg/dobę w dwóch 4-dniowych cyklach ze wspo-

maganiem G-CSF i białkami stymulującymi erytropozę (ESP, *erythropoietic stimulating protein*) w dawce 40 000 j./tydzień. Stan chorej zaczął się stopniowo i systematycznie poprawiać; obserwowano powolny wzrost parametrów morfologii krwi. Po 3 miesiącach zmniejszono dawkę ESP do 10 000 j./tydzień, a G-CSF podawano jedynie 3 razy w tygodniu. W kwietniu 2009 roku zwiększono dawkę lenalidomidu do 5 mg/dobę podawanych przez 21 dni w miesiącu. W lipcu 2010 roku przerwano leczenie wspomagające ESP i G-CSF, zaprzestano podawania deksametazonu i zwiększono dawkę lenalidomidu do 10 mg/dobę podawanych przez 21 dni w miesiącu, obserwując systematyczne obniżanie się stężenia białka monoklonalnego we krwi oraz normalizację parametrów morfologicznych krwi obwodowej (ryc. 1, 2). Nie obserwowano żadnych niepożądanych objawów leczenia. Od 9 miesięcy chora pozostaje w CR, powróciła do pracy zawodowej i prowadzi aktywny tryb życia. Otrzymuje leczenie podtrzymujące lenalidomidem w dawce 10 mg/dobę i bonafos w dawce 1600 mg/dobę.

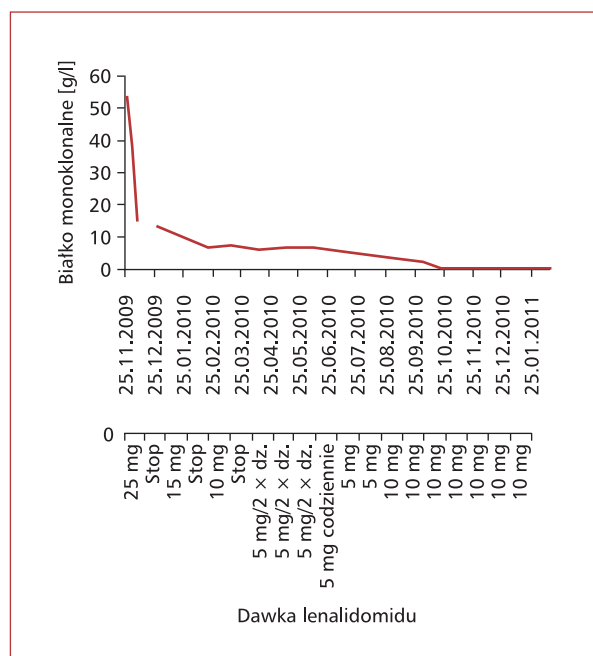
Dyskusja

Skuteczność lenalidomidu w leczeniu opornych i nawrotowych postaci szpiczaka plazmocyto-



Rycina 1. Zmiany liczby granulocytów (ANC), płytek krwi (PLT) i stężenia hemoglobiny (Hb) w trakcie leczenia lenalidomidem

Figure 1. Changes in the absolute neutrocyte counts (ANC), platelets (PLT) and haemoglobin (Hb) levels during treatment with lenalidomide



Rycina 2. Zmiany stężenia białka monoklonalnego w trakcie leczenia lenalidomidem

Figure 2. Monoclonal protein concentration changes during treatment with lenalidomide

wykazano w dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych próbach klinicznych (MM009, MM010) [7]. Jest on powszechnie stosowany w połączeniu z deksametazonem w II lub III linii leczenia. Mechanizm działania lenalidomidu jest co najmniej dwójaki. W połączeniu z deksametazonem prowadzi bezpośrednio do śmierci komórek plazmatycznych (efekt cytotoksyczny), natomiast w monoterapii ujawnia także działanie immunomodulujące, które można wykorzystać w długotrwałym leczeniu podtrzymującym [8].

Ogólnie przyjęta i stosowana dawka lenalidomidu wynosi 25 mg/dobę podawanego przez 21 dni w miesiącu w połączeniu z deksametazonem w różnych kombinacjach [9]. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych związanych z podawaniem lenalidomidu proponuje się zmniejszenie dawki. Minimalna proponowana dawka, choć zarezerwowana raczej dla zespołów mielodysplastycznych (5q-), wynosi 5 mg/dobę przez 21 dni w miesiącu. Opisywana chora otrzymywała jedynie 5 mg lenalidomidu, co drugi dzień, przy pełnym leczeniu wspomagającym G-CSF, ESP i przetoczeniami preparatów krwiopochodnych. Warto jest więc odnotowania, że ta minimalna dawka okazała się skuteczna, a w miarę poprawy parametrów hematologicznych możliwe było jej zwiększenie — początkowo do 5 mg/dobę, a następnie do 10 mg/dobę.

Hematolodzy od wielu lat borykają się z problemem leczenia podtrzymującego w szpiczaku. Interferon, który budził wiele nadziei, okazał się nieskuteczny i nie jest obecnie stosowany w leczeniu podtrzymującym. W brytyjskim wieloośrodkowym badaniu (*Myeloma IX*) wykazano, że talidomid, jako lek podtrzymujący w szpiczaku, wydłuża wprawdzie czas remisji, ale nie dotyczy to czasu przeżycia, co przy powikłaniach związanych z długotrwałym leczeniem czyni tę opcję mniej atrakcyjną. Lenalidomid, obarczony znacznie mniejszą toksycznością, wydaje się bardzo wartościowym lekiem w leczeniu podtrzymującym. Ostatnio opublikowano wiele interesujących doniesień i ciekawych obserwacji dotyczących zastosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym [10, 11]. W szczególności interesująca jest obserwacja pogłębiania się odpowiedzi w miarę trwania leczenia. Profesor Palumbo, w czasie spotkania *European Myeloma Academy* w Berlinie w listopadzie 2010 roku, zaproponował koncepcję stałego, długotrwałego leczenia szpiczaka. Musi to być jednak terapia dobrze tolerowana i bezpieczna.

Lenalidomid wydaje się spełniać te oczekiwania. W leczeniu podtrzymującym podaje się go w monoterapii, bez deksametazonu, wykorzystując efekt

immunomodulacyjny. Celem leczenia podtrzymującego jest umacnianie uzyskanej wcześniej remisji i powinno być stosowane do czasu progresji choroby. Proponowana dawka na tym etapie leczenia to 10–15 mg/dobę przez 21 dni w cyklach 28-dniowych. Opisywana w niniejszej pracy chora otrzymuje 10 mg lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym i dawka ta doprowadziła do uzyskania CR z normalizacją morfologii krwi obwodowej.

Lenalidomid jest lekiem mniej toksycznym niż talidomid. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to: neutropenia, skurcze mięśni, zaparcia, nudności, zawroty głowy i małopłytkowość [12–14], rzadko natomiast lek ten powoduje polineuropatię. Poważne powikłania hematologiczne nie są częste, w tym małopłytkowość 4. stopnia występuje u niespełna 2% leczonych chorych, a neutropenia 4. stopnia — u 4,5% chorych. Prezentowana chora reagowała gwałtownym obniżeniem liczby neutrocytów i PLT, co wymagało korekty dawki lenalidomidu oraz podawania krwiotwórczych czynników wzrostu i przetaczania preparatów krwiopochodnych. Ciekawym i godnym uwagi jest fakt, że nawet minimalna dawka leku (5 mg co 2. dzień) okazała się skuteczna. Nie spotkano się dotychczas w piśmiennictwie z tak małą skuteczną dawką lenalidomidu w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.

Piśmiennictwo

1. Barlogie B., Zangari M., Spencer T. i wsp. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 2001; 38: 250–259.
2. San Miguel J., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisolone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 907–917.
3. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
4. Wang M., Knight R., Dimopoulos M. i wsp. Effect of len/dex in MM despite thal resistance; XI International Myeloma Workshop and IVth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, June 25–30, 2007, Kos, Greece.
5. Schey S.A., Fields P., Barlet J.B. i wsp. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3269–3276.
6. Lacy M.Q., Gertz M.A., Hayman S.R. i wsp. Pomalidomide (CC4047) plus dexamethasone (pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abstrakt 429.
7. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i wsp. Long term follow-up on overall survival from MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–2152.
8. Ghobrial J.M., Stewart A.K. *ASH evidence-based guidelines: what is the role of maintenance therapy in the treatment of multiple myeloma. Hematology 2009 (educational book): 587–589.*

9. Dimopoulos M.A., Palumbo A., Attal M. i wsp. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011; 25: 749–760.
10. Dimopoulos M., Hussein M., Swern A.S., Weber D. Full dose of lenalidomide for 12 month followed by a lower maintenance dose improves progressionfree survival in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abstrakt 2874.
11. McCarthy P.L., Owzar K., Anderson K.C. i wsp. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: CALGB1000104. *Blood* 2010; 116: abstrakt 37.
12. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.
13. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
14. Lonial S., Baz R., Swern A.S., Weber D., Dimopoulos M.A. Neutropenia is a predictable and early event in affected patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone. *Blood* 2009; 114: abstrakt 2879.