

Skuteczność ponownego zastosowania bortezomibu w leczeniu wznowy szpiczaka plazmocytozowego po auto-HSCT

The efficacy of retreatment with bortezomib relapsed multiple myeloma after auto-HSCT

Adam Nowicki^{1, 2}, Mieczysław Komarnicki¹

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Poznań

²Polskie Konsorcjum Szpiczakowe

Streszczenie

Podstawą leczenia indukującego u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (PCM) powinno być zastosowanie tak zwanych nowych leków immunomodulujących oraz inhibitorów proteasomu i autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). W coraz większej liczbie prac akcentuje się konieczność zastosowania leczenia konsolidującego lub/i podtrzymującego. W niniejszym artykule opisano przypadek pacjenta z rozpoznaniem PCM, u którego 2-krotnie, w tym po auto-HSCT, dzięki chemioterapiom opartym na bortezomibie, uzyskano bardzo dobrą odpowiedź częściową. Bortezomib zastosowano także w leczeniu konsolidującym po drugim auto-HSCT, co pozwoliło uzyskać odpowiedź całkowitą.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozowy, bortezomib, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Hematologia 2014; 6, supl. A: 36–39

Abstract

Induction treatment of patients with plasma cell myeloma (PCM) is based on the novel agent: immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). New clinical trials are emphasised the role of consolidation and maintenance therapy. In this paper is presented a case of adult patient with PCM who was treated with bortezomib-based regimen in induction and relapse after auto-HSCT. Very good partial response was achieved after each treatment. After second auto-HSCT consolidation with bortezomib was given and depth of response was increased to complete response.

Key words: plasma cell myeloma, bortezomib, hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2014; 6, supl. A: 36–39

Wprowadzenie

Spiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) stanowi 13% nowotworów układu krwiotwórczego. W jego przebiegu dochodzi do niekontrolowanej proliferacji komórek plazmatycznych. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w jego leczeniu. Wiąże się to z wprowadzeniem schematów chemioterapii opartych na nowych lekach należących do grup leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*) oraz inhibitorów proteasomu (IP). Do pierwszej grupy należą talidomid, lenalidomid oraz pomalidomid, do drugiej — bortezomib i karfilzomib. W Polsce są stosowane talidomid, bortezomib oraz lenalidomid. Pierwszy z nich, talidomid, wchodzi w skład zalecanych schematów I linii, zarówno w grupie pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), jak i u pacjentów niekwalifikujących się do takiego zabiegu. Również w wybranych przypadkach w leczeniu indukującym można stosować bortezomib. Jednak w większości przypadków jest on stosowany w kolejnych liniach, tak jak lenalidomid.

Poprawa wyników leczenia u chorych na PCM wiąże się również z szerszym zastosowaniem leczenia konsolidującego i podtrzymującego. Trudno rozgraniczyć oba typy terapii. Należy jednak założyć, że leczenie konsolidujące można stosować przez ograniczony czas oraz, mając za cel dalszą redukcję masy guza, jest ono bardziej intensywne. Leczenie podtrzymujące stosuje się możliwie długo, co najmniej rok — najczęściej do progresji choroby, i w związku z tym powinno być mało toksyczne. Najwięcej danych dotyczy roli talidomidu [1–6], nieco mniej lenalidomidu [7–9]. We wszystkich tych badaniach udowodniono wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). W odniesieniu do talidomidu w trzech badaniach oraz w jednym w przypadku lenalidomidu wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W Polsce nie ma możliwości zastosowania innych, poza talidomidem, leków w fazie podtrzymania. Mniej publikacji dotyczy leczenia konsolidującego. Poniższy przypadek kliniczny pokazuje, że zastosowanie takiej terapii pozwala pogłębić odpowiedź na leczenie w stosunku do odpowiedzi uzyskanej przed przeszczepieniem.

Opis przypadku

Opisywany przypadek dotyczy 43-letniego mężczyzny, u którego rozpoznanie PCM ustalono

w marcu 2009 roku. Pierwszym objawem choroby były silne dolegliwości bólowe układu kostnego oraz niedowład kończyn dolnych. W wykonanych badaniach obrazowych stwierdzono obecność typowych mnogich zmian osteolitycznych. Ze względu na objawy neurologiczne pacjenta poddano operacji guza trzonu 5. kręgu lędźwiowego. Dalsza diagnostyka pozwoliła na ostateczne rozpoznanie PCM IIIB według skal Salmona-Durie, o III stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Progностycznego (ISS, *International Staging System*). Włączono typowe leczenie według schematu CTD (cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² 1. dnia, talidomid 100 mg *a la longue* oraz deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1.–4. i 9.–11.). Chory otrzymał w sumie pięć cykli. Leczenie uzupełniono radioterapią kości miednicy w maju 2010 roku oraz kręgosłupa w odcinku od Th9 do kości krzyżowej w lipcu 2010 roku. Ze względu na brak co najmniej odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) pacjenta zakwalifikowano do leczenia II linii opartego na bortezomibie w dawce 1,3 mg/m², talidomidzie w dawce 100 mg *a la longue* oraz deksametazonie w dawce 20 mg w dniach 1.–4., 8.–11. i 15.–18. Użytko bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*). Jednocześnie pacjenta zakwalifikowano do procedury auto-HSCT.

We wrześniu 2011 roku po zastosowaniu chemioterapii mobilizującej (cyklofosfamid w dawce 4 g/m²) uzyskano w trakcie drugiej separacji 6 mln komórek CD34+/kg mc. W październiku 2011 roku, po potwierdzeniu głębokości odpowiedzi na leczenie na poziomie VGPR, przeprowadzono procedurę auto-HSCT. Zastosowano kondycjonowanie oparte na melfalanie w dawce 200 mg/m². Okres granulocytopenii przebiegł bez powikłań. Rekonstytucję granulopoezy oraz trombopoezy zanotowano w +15. dobie. W grudniu 2011 roku pacjent był hospitalizowany z powodu silnych dolegliwości bólowych w okolicy lędźwiowej prawej oraz podbrzuszu. Wykluczono zmiany zapalne w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W badaniach obrazowych uwidoczniono poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego prawej nerki. Wykonano jego przezskórne odbarczenie oraz założono punkcyjną przetokę nerkową, uzyskując ustąpienie dolegliwości. Pacjent pozostawał pod kontrolą poradni urologicznej do lutego 2012 roku, gdy usunięto przetokę nerkową. W okresie poprzyszczepowym u pacjenta zastosowano leczenie podtrzymujące talidomidem w dawce 100 mg/dobę, a od czerwca 2012 roku — ze względu na narastające objawy neuropatii — w dawce 100 mg co drugi dzień; w grudniu 2012 roku z tego powodu zakończono terapię.

We wrześniu 2013 roku u pacjenta rozpoznano wznowę choroby. Pierwszymi objawami nawrotu były dolegliwości bólowe. Ratunkowo zastosowano chemioterapię według schematu VAD (winkrystyna w dawce 2 mg w dniach 1.–4., adriamycyna w dawce 9 mg/m² w dniach 1.–4., deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1.–4., 8.–11., 15.–18.). Podano dwa cykle, nie uzyskując odpowiedzi na leczenie. W grudniu 2013 roku ponownie włączono chemioterapię opartą na bortezomibie według schematu VDTPACE (bortezomib w dawce 1,0 mg/m²/d. w dniach 1., 4., 8., 11., talidomid w dawce 200 mg/d. w dniach 4.–7., deksametazon w dawce 40 mg/d. w dniach 4.–7., cisplatyna w dawce 10 mg/m²/d. w dniach 4.–7., adriamycyna w dawce 10 mg/m²/d. w dniach 4.–7., endoksan w dawce 400 mg/m²/d. w dniach 4.–7., etopozyd w dawce 40 mg/m²/d. w dniach 4.–7., a następnie talidomid 100 mg doustnie codziennie). Podano w sumie trzy cykle, uzyskując VGPR. Drugi i trzeci cykl odraczano ze względu na powikłania infekcyjne. Nie obserwowano nasilenia neuropatii obwodowej. Po trzecim cyklu ponownie zebrano komórki CD34+ do planowanej drugiej procedury auto-HSCT.

W czerwcu 2014 roku przeprowadzono procedurę auto-HSCT po zastosowaniu kondycjonowania opartego na melfalnie w dawce 140 mg/m². Rekonstytucję granulopoezy i trombopoezy obserwowano w 10. dobie. W ocenie po leczeniu odpowiedź nadal się utrzymywała na poziomie VGPR. W sierpniu 2014 roku włączono leczenie konsolidujące według schematu VD (bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 11. oraz deksametazon w dawce 10 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.). Podano w sumie trzy cykle. Leczenie zakończono w październiku 2014 roku. W ocenie po drugim cyklu stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). W ocenie w listopadzie 2014 roku wykazano rygorystyczną CR (sCR, *stringent CR*) oraz chorobę resztkową (MRD, *minimal residual disease*) ocenianą metodą cytometrii przepływowej na poziomie 0,1%.

Dyskusja

Udowodniono, że w przypadku pacjentów z rozpoznaniem PCM kwalifikujących się do auto-HSCT istnieje zależność między głębokością odpowiedzi na leczenie indukujące i OS; podobna zależność występowała również między najlepszą uzyskaną odpowiedzią i OS [10]. W 2013 roku Kapoor i wsp. [11] przedstawili dane z obserwacji niemal 450 pacjentów, którzy po auto-HSCT uzyskali co najmniej odpowiedź bliską CR (nCR, *near CR*). Wykazali,

że 5-letnie OS wynosi odpowiednio 80,53 i 47%, a czas do progresji (TTP, *time to progression*) — 50, 20 i 19 miesięcy odpowiednio dla sCR, CR i nCR [11]. Udowodniono także, choć nie we wszystkich badaniach, że leczenie podtrzymujące oparte na talidomidzie może wydłużać przeżycie pacjentów. Niestety, długotrwałe zastosowanie tego leku jest ograniczone występującymi podczas jego stosowania działaniami niepożądanymi. We wszystkich badaniach obserwowano polineuropatię, uczucie zmęczenia czy zaparcia. Duża częstość powikłań neurologicznych była dość częstym powodem przerywania terapii. W perspektywie długotrwałego stosowania lepiej tolerowanym lekiem jest niewątpliwie lenalidomid. Jak dotąd tylko w jednym badaniu wykazano wydłużenie OS [7]. Najczęściej wśród działań niepożądanych wymienia się cytopenię oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe. Wciąż przedmiotem dyskusji są doniesienia dotyczące zwiększenia ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów związane z leczeniem lenalidomidem [8], aczkolwiek w opublikowanej ostatnio metaanalizie obejmującej 7 badań, w których w sumie leczono lenalidomidem 2620 pacjentów, a niemal 600 nie otrzymywało leku, wykazano, że istotnie statystycznie wzrost ryzyka wtórnych nowotworów dotyczył tylko nowotworów wywodzących się z układu krwiotwórczego [12].

Dużo mniej danych dotyczy skuteczności leczenia konsolidującego. W ostatnio opublikowanej pracy Fouquet i wsp. [13] przedstawili wyniki zastosowania dwóch cykli leczenia konsolidującego według schematu VTD (bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 11., talidomid w dawce 100 mg/dobę, deksametazon w dawce 40 mg/tyg.) u 54 pacjentów z nowo zdiagnozowanym PCM, którzy po leczeniu indukującym uzyskali PR. U 68% z nich uzyskano co najmniej VGPR, w tym 38% uzyskało CR po zastosowaniu konsolidacji. U pacjentów, u których stwierdzono poprawę jakości odpowiedzi po konsolidacji, w trakcie trwającej 38 miesięcy obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy TTP [13]. Istotną rolę bortezomibu w leczeniu konsolidującym potwierdzono w badaniu grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell' Adulto*). Pacjentów w tym badaniu poddano randomizacji do dwóch grup leczonych TD lub VTD w leczeniu indukującym. Następnie wykonywano tandemowe auto-HSCT. W konsolidacji pacjenci otrzymywali dwa cykle leczenia indukującego. Odsetek CR/nCR przed konsolidacją był podobny w obu grupach (TD 54,7%, VTD 63,1%), jednak po konsolidacji był istotnie statystycznie wyższy w grupie le-

czoney według schematu VTD (73,1% v. 60,9%). W okresie *follow-up* wykazano także statystycznie istotne wydłużenie 3-letniego PFS (VTD 60% v. TD 48%) [14].

Podsumowanie

W opisywanym przypadku zastosowanie leczenia konsolidującego pozwoliło uzyskać możliwie głęboką odpowiedź. Jak ważne jest osiągnięcie ujemnej MRD udowodnili Roussel i wsp. [15]. W 2014 roku opublikowali wyniki badania, w którym 31 pacjentów z nowo zdiagnozowanym PCM leczono według schematu indukującego RVD (lenalidomid bortezomib, deksametazon — 3 cykle), następnie po zastosowaniu chemioterapii mobilizującej, opartej na cyklofosfamidzie, uzyskiwano krwiotwórcze komórki macierzyste do auto-HSCT. Po transplantacji pacjenci otrzymywali dwa cykle RVD jako leczenie konsolidujące, a następnie przez rok lenalidomid jako podtrzymanie. Negatywną MRD uzyskało 68% pacjentów; podczas trwającego 39 miesięcy okresu *follow-up* u żadnego pacjenta z tej grupy nie obserwowano wznowy choroby [15].

Wydaje się, że leczenie potransplantacyjne stało się bardzo istotną częścią leczenia chorych na PCM. Bez odpowiedzi pozostają jednak pytania o optymalny dobór leków stosowanych na poszczególnych etapach leczenia oraz o to, którzy pacjenci odniosą korzyść z leczenia konsolidującego, którzy z leczenia podtrzymującego, a u których optymalne będzie zastosowanie obu typów terapii.

Piśmiennictwo

1. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. i wsp. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
2. Spencer A., Prince H.M., Roberts A.W. i wsp. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1788–1793.
3. Morgan G.J., Gregory W.M., Davies F.E. i wsp. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119: 7–15.
4. Barlogie B., Attal M., Crowley J. i wsp. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1209–1214.
5. Lokhorst H.M., van de Holt B., Zweegman S. i wsp. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalen followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myelomas. *Blood* 2010; 115: 1113–1120.
6. Ludwig H., Adam Z., Tóthová E. i wsp. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 1548–1554.
7. McCarthy P.L., Owzar K., Anderson K.C. i wsp. Phase III Inter-group study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma (MM): CALGB ECOG BMT-CTN 100104 [abstract]. *Haematologica* 2011; 96: abstrakt 23.
8. Attal M., Cances Lauwers V., Marit G. i wsp. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02 [abstract]. *Blood* 2010; 116: abstrakt 310.
9. Palumbo A., Adam Z., Kropff M. i wsp. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone followed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated results for patients aged 65–75 years enrolled in MM-015 [abstract]. *Blood* 2011; 118: abstrakt 475.
10. Van de Velde H.J.K., Liu X., Chen G. i wsp. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1399–1406.
11. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. i wsp. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4529–4535.
12. Palumbo A., Bringhen S., Kumar S.K. i wsp. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 333–342.
13. Fouquet G., Hebraud B., Garcia S. i wsp. Partial response at completion of bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) induction regimen upfront in multiple myeloma does not preclude response to VTd in consolidation. *J. Cancer* 2014; 5: 248–252.
14. Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. i wsp. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 9–19.
15. Roussel M., Lauwers-Cances V., Robillard N. i wsp. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2712–2717.