

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Kazuistyka/Case report

Nawrotowa postać szpiczaka plazmocytoowego leczone długotrwale lenalidomidem w monoterapii – opis przypadku

Long-term lenalidomide monotherapy of relapsed multiple myeloma – a case report

Ewa Stefanko*, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Kierownik:
prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Wrocław, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.02.2013

Zaakceptowano: 19.12.2013

Dostępne online: 28.12.2013

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- leki immunomodulujące
- lenalidomid

Keywords:

- Multiple myeloma
- Immunomodulatory drugs
- Lenalidomide

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a malignant and still incurable proliferative disease of the hematopoietic system. Introduction to therapy over a decade ago new therapeutic strategies, including immunomodulatory drugs (IMiDs) significantly improved the prognosis in this type of cancer. Despite high response rate multiple myeloma is characterized by a relapsing course in most patients and becomes more resistance to treatment. The article presents the case of a 49-year-old patient with relapsed multiple myeloma treated with lenalidomide monotherapy for 36 months.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Szpiczak plazmocytowy jest złośliwym i jak dotąd nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego. Wprowadzenie do terapii szpiczaka leków immunomodulujących: talidomidu (TAL) oraz jego pochodnych lenalidomidu (LEN) i pomalidomidu (POM), a także inhibitora proteasomu – bortezomibu,

znacznie poprawiło rokowanie w tej jednostce chorobowej. Zastosowanie w leczeniu MM schematów zawierających omawiane leki umożliwiło przełamanie oporności na konwencjonalną chemioterapię, zwiększenie częstości, jakości i czasu trwania odpowiedzi oraz, co najważniejsze, wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych (*overall survival*; OS) [1]. Pomimo dużej skuteczności tych leków u większości chorych MM ma nawrotowy przebieg i wraz z czasem trwania

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UM we Wrocławiu, Ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 71 784 25 76; fax: +48 71 784 01 12.

Adres email: ewastefanko@gmail.com (E. Stefanko).

staje się bardziej oporny na kolejne linie leczenia. Głównym celem terapeutycznym u pacjentów z nawrotowym bądź opornym szpiczakiem jest zatem poprawa jakości życia oraz wydłużenie OS pośrednio poprzez uzyskanie głębokiej i długotrwałej remisji choroby. Jedną z opcji leczniczych u chorych z nawrotową lub oporną postacią MM jest lenalidomid – analog talidomidu o podobnych mechanizmach działania, ale o zdecydowanie większej sile terapeutycznej. LEN w porównaniu z talidomidem jest do 2000 razy silniejszym stymulatorem proliferacji limfocytów T oraz wytwarzania IL-2 i INF- γ , zwiększając tym samym odpowiedź komórek NK. Ponadto wykazuje 50 000 razy silniejszą zdolność hamowania aktywności TNF- α . LEN charakteryzuje się odmiennym profilem działań niepożądanych, w tym silniejszym niż talidomid działaniem mielotoksycznym oraz rzadszym występowaniem senności i polineuropatii [2]. Lek ten w skojarzeniu z deksametazonem (DEX) został zarejestrowany w Polsce do leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których uprzednio stosowano co najmniej jeden schemat leczniczy. W badaniu I fazy z 2002 roku Richardson i wsp. określili maksymalnie tolerowaną dawkę leku jako 25 mg/dobę [3]. Niniejszy artykuł przedstawia przypadek 49-letniej chorej z nawrotową postacią MM leczoną skutecznie lenalidomidem w monoterapii przez 36 miesięcy.

Opis przypadku

49-letnia kobieta w wywiadzie z żylakami podudzi i mastopatią oraz przebyłym w dzieciństwie wirusowym zapaleniem wątroby typu B została skierowana w marcu 1998 roku do Poradni Hematologicznej przy Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu z podejrzeniem gammapatii monoklonalnej. U pacjentki od kilku miesięcy w badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone wartości OB oraz białka całkowitego w surowicy. Przeprowadzono diagnostykę, na podstawie której rozpoznano u chorej gammapatię monoklonalną IgA lambda o niestalonym znaczeniu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS). Pacjentka pozostawała w obserwacji ambulatoryjnej do października 1999 roku, kiedy to pojawiły się nasilone bóle kostne okolicy kręgosłupa piersiowego. W badaniach laboratoryjnych uwidoczniło prawidłowe parametry morfologii, podwyższone stężenie białka całkowitego, a elektroforeza surowicy z immunofiksacją potwierdziła obecność białka monoklonalnego z poziomem IgA 22,5 g/l oraz łańcuchów lekkich lambda 7,1 g/l. W mielogramie plazmocyty stanowiły 6%, a badanie histopatologiczne trepanobiopsji wykazało liczne komórki plazmatyczne z cechami atypii IgA+. W NMR kośćca obserwowano ogniska osteolityczne w trzonach kręgów szyjnych i piersiowych. Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano u chorej szpiczaka plazmocytowego w stadium III A wg Durie i Salmon, ISS (*International Scoring System*) I. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii ze względu na liczne ogniska osteolityczne z towarzyszącymi bólami kostnymi. Jako leczenie indukujące remisję chora otrzymała 3 cykle wg protokołu VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), po których uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz ponad 50% redukcję białka monoklonalnego w surowicy. U pacjentki orzeczono częściową remisję choroby (*partial response*; PR).

Pacjentka nie wyraziła zgody na megachemioterapię wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (*autologous peripheral blood stem cell transplantation*; autoPBSCT), w związku z tym chora otrzymała kolejne 3 cykle VAD. Zastosowanym leczeniem uzyskano stabilizację choroby. W trakcie leczenia indukującego wystąpiły powikłania pod postacią zakrzepicy w obrębie zlewiszka żyły podobojczykowej z wtórną mikrozatorowością płucną, pomimo że u chorej stosowano profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową. Ponadto obserwowano posterydową fibromialgię oraz obrzęki obwodowe. U chorej od czerwca 2000 roku stosowano doustną antykoagulację (acenokumarol). W styczniu 2001 roku pacjentka ponownie zgłaszała nasilone bóle kostne okolicy żeber i miednicy. W badaniach laboratoryjnych obserwowano prawidłowe parametry morfologii oraz wzrost poziomu IgA w surowicy do 14,5 g/l. W RTG klatki piersiowej wykazano liczne ogniska osteolityczne w żebrach. W mielogramie plazmocyty stanowiły 3%, a w badaniu histopatologicznym trepanobiopsji nie obserwowano nacieków komórek plazmatycznych. U chorej rozpoznano pierwszy nawrót choroby. W leczeniu drugiej linii pacjentka otrzymała TAL w monoterapii w dawce 200 mg na dobę. Leczeniem trwającym 10 miesięcy uzyskano bardzo dobrą częściową odpowiedź (*very good partial response*; VGPR), jednak polineuropatia czuciowo-ruchowa stopnia 3. była powodem odstawienia leku. Pacjentka pozostawała w obserwacji ambulatoryjnej do października 2003 roku, kiedy to nasiliły się bóle kostne, a w elektroforezie surowicy stwierdzono ponownie obecność białka monoklonalnego z poziomem IgA 11,5 g/l. Ze względu na drugi nawrót choroby pacjentka zrealizowała 3 cykle wg schematu MP (melfalan, prednizon), z redukcją dawki prednizonu z powodu wcześniej występujących powikłań posterydowych. Zastosowanym leczeniem uzyskano stabilizację choroby. Ze względu na stan ogólny pacjentki i obserwowane po leczeniu nawracające infekcje odstąpiono od dalszej chemioterapii. Przez kolejne 5 lat chora otrzymywała jedynie leczenie wspomagające i okresowo małe dawki sterydów. W maju 2009 roku stwierdzono u pacjentki dalszą progresję choroby pod postacią ogólnego osłabienia, bólów kostnych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, wzrostu stężenia białka monoklonalnego do 14 g/l oraz anemii normocytarnej z poziomem hemoglobiny 10 g%. W leczeniu ratunkowym zastosowano lenalidomid w monoterapii w dawce 25 mg/dobę w dniach 1.–21. w cyklach 28-dniowych. U chorej doszło do znacznego zmniejszenia bólów kostnych. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w 20. miesiącu leczenia obserwowano normalizację poziomu hemoglobiny, a elektroforeza białek surowicy z immunofiksacją nie wykazała obecności białka monoklonalnego. Poziom IgA wynosił 3,06 g/l, B2 mikroglobuliny 1,8 mg/l, a stosunek wolnych łańcuchów lekkich kappa do lambda (*free light chain ratio*; FLCr) był prawidłowy. W mielogramie plazmocyty stanowiły 3%. U chorej orzeczono remisję całkowitą choroby (*complete response*; CR). Pacjentka kontynuowała leczenie lenalidomidem, łączny czas stosowania leku wynosił 36 miesięcy. W trakcie terapii obserwowano działania niepożądane pod postacią neutropenii stopnia 3. wg CTC, zapalenia żył powierzchownych podudzia prawego, przejściowego wzrostu transaminaz oraz wydłużenia czasu protrombinowego i INR wymagające odstawienie acenokumarolu. Obecnie chora otrzymuje rywaroksaban w dawce 75 mg/dobę.

Ze względu na występujące powikłania kilkakrotnie wydłużano cykle leczenia, jednak bez redukcji dawki dobowej lenalidomidu.

Omówienie

Pomimo istotnych postępów w terapii szpiczaka plazmocyto-owego wyrażających się wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia MM jest wciąż uznawany za chorobę nieuleczalną. Standardowym postępowaniem u pacjentów < 65. roku życia jest leczenie indukujące remisję uzupełnione megachemioterapią wspomaganą autoPBSCT. Niestety prawie u wszystkich chorych w ciągu kilku lat dochodzi do nawrotu choroby, a czas trwania odpowiedzi po zastosowaniu terapii kolejnego rzutu jest istotnie krótszy z medianą czasu przeżycia < 12 miesięcy w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 lub więcej linii leczenia [4]. Wprowadzenie do terapii MM leków immunomodulujących nie tylko zwiększyło skuteczność leczenia indukującego [5], ale dało też możliwość leczenia pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią choroby [6]. W artykule przedstawiliśmy przypadek 49-letniej pacjentki z MM o nawrotowym przebiegu, która nie wyraziła zgody na wysokodawkową chemioterapię wspomaganą autoPBSCT. Ze względu na wcześniej obserwowane powikłania posterydowe pod postacią zakrzepicy żył głębokich, fibromialgii i obrzęków obwodowych chora otrzymała lenalidomid w monoterapii, po którym uzyskano długotrwałą remisję choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo LEN w nawrotowym MM zostały potwierdzone w 2 wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy (MM-009, M-010) porównujące lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (LEN + DEX) w stosunku do samego deksametazonu u ponad 700 chorych [7, 8]. W grupie leczonej LEN + DEX stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi całkowitych (średnio 15 vs 2%), częściowych (średnio 60 vs 22%), dłuższy czas do progresji choroby (mediana 11,4 vs 4,7 miesiąca) oraz co najważniejsze dłuższy czas całkowitego przeżycia (mediana 35 vs 31 miesięcy). Tak jak w omawianym przez nas przypadku, w obu badaniach pacjenci otrzymali 3 lub więcej linii leczenia przed włączeniem do badań, a ponad 50% z nich miało wykonane autoPBSCT. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia, które stanowiły odpowiednio 61,5% i 58,8%.

W trakcie leczenia szpiczaka plazmocyto-owego pacjenci nierzadko poddawani są reterapii lekami immunomodulującymi. Znaczna część chorych ze szpiczakiem otrzymująca IMiDs w pierwszej linii jest poddawana terapii ratunkowej tą grupą leków w przypadku nawrotu bądź oporności na leczenie, jakkolwiek dane na temat skuteczności reterapii tą grupą leków są ograniczone. W omawianym przypadku pacjentka otrzymywała talidomid jako leczenie drugiego rzutu i uzyskała VGPR, a następnie lenalidomid w monoterapii jako terapię ratunkową, po której osiągnięto długotrwałą remisję choroby trwającą 36 miesięcy. Wang i wsp. oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LEN + DEX w opornym lub nawrotowym MM u chorych uprzednio leczonych TAL [9]. Nie stwierdzono wpływu terapii talidomidem na całkowite przeżycie chorych, u których zastosowano LEN + DEX (36,1 vs 33,3 miesiąca). Nie wykazano także istotnych różnic w czasie do

progresji (*time to progression*; TTP) i przeżyciu wolnym od progresji (*progression-free survival*; PFS) pomiędzy grupami chorych opornych i z nawrotem choroby po uprzednim stosowaniu TAL, a wcześniejsza podaż talidomidu nie wpłynęła na toksyczność schematu LEN + DEX. Ponadto w badaniach M-009 i M-010 wykazano przewagę LEN + DEX względem deksametazonu w monoterapii niezależnie od wcześniejszego stosowania TAL [7, 8], a odsetek odpowiedzi u chorych z nawrotem bądź opornością na talidomid wynosił odpowiednio 42% i 50%. W badaniu z udziałem 140 chorych z MM przeprowadzonym w Mayo Clinic najwyższy odsetek odpowiedzi obserwowano w grupie pacjentów poddanych reterapii lenalidomidem [10]. Mediana czasu do progresji wynosiła w tym badaniu 9 miesięcy, jeśli w leczeniu inicjującym stosowano TAL, a 16 miesięcy w przypadku wcześniejszej terapii LEN. W omawianym przypadku obserwujemy u chorej ewidentną wrażliwość na leki immunomodulujące. Pacjentka uzyskała VGPR po terapii talidomidem oraz CR po zastosowaniu lenalidomidu.

Znana jest skuteczność terapii LEN + DEX w nawrotowym lub opornym MM, jednak należy pamiętać o tym, że długotrwałe stosowanie deksametazonu może wiązać się z istotnymi działaniami niepożądanymi. Dlatego u pacjentów nietolerujących sterydów bądź takich, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków, lenalidomid w monoterapii mógłby stanowić jedną z opcji terapeutycznych tak jak w przypadku omawianej pacjentki. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia przedstawili m.in. Richardson i wsp. [11]. Analizie poddano 222 chorych z nawrotową bądź oporną postacią MM, z czego 67% pacjentów otrzymało wcześniej ≥ 3 linii chemioterapii. Co najmniej PR uzyskało 26% chorych, a mediana TTP, PFS i OS wynosiła odpowiednio 5,2; 4,9 oraz 23,2 miesiące. Ponadto, całkowity odsetek odpowiedzi (*overall response rate*; ORR) nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi wcześniej talidomid (ORR 41%), bortezomib (ORR 46%) czy poddawanych procedurze autoPBSCT (ORR 39%). Najczęstsze obserwowane w tym badaniu działania niepożądane 3.–4. stopnia to neutropenia (60%), trombocytopenia (39%) oraz anemia (20%). Ten sam autor zaprezentował przypadek kobiety z nawrotową postacią MM, która w ramach badania I fazy otrzymała łącznie 90 cykli lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem, a następnie ciągłą monoterapię LEN. Zastosowanym leczeniem uzyskano PR w 100 cyklu terapii oraz długotrwałą stabilizację kliniczną utrzymującą się ponad 7 lat. Tolerancja leczenia była dobra i nie obserwowano znaczącej długotrwałej toksyczności, która wymagałaby redukcji dawkowania obu leków [12].

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów z nawrotową i oporną postacią szpiczaka plazmocyto-owego. Prezentowany przypadek oraz dane z piśmiennictwa ukazują także dobrą tolerancję oraz długotrwałe odpowiedzi po zastosowaniu LEN w monoterapii czy w połączeniu z bortezomibem w tej grupie chorych. Takie postępowanie może stać się jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów nietolerujących sterydów. Warto zatem podkreślić potencjalne korzyści z uczestnictwa w badaniach klinicznych oceniających nowe możliwości i kombinacje leków w nawrotowej postaci szpiczaka plazmocyto-owego.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

-
- [1] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2552.
- [2] Aragon-Ching JB, Li H, Gardner ER, et al. Thalidomide analogues as anticancer drugs. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2007;2:167-174.
- [3] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063-3067.
- [4] Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004;79:867-874.
- [5] Nooka A, Gleason C, Lonial S. Improving induction therapy in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2010;5:119-128.
- [6] Van de Donk NW, Lokhorst HM, Dimopoulos M, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat Rev* 2011;37:266-283.
- [7] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al., Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethason for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142.
- [8] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al., Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.
- [9] Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445-4451.
- [10] Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:1763-1765.
- [11] Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2009;114:772-778.
- [12] Richardson P, Laubach J, Schlossman R, et al. The potential benefits of participating in early-phase clinical trials in multiple myeloma: long-term remission in a patient with relapsed multiple myeloma treated with 90 cycles of lenalidomide and bortezomib. *Eur J Haematol* 2012;88:446-449.