



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

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



Praca poglądowa/Review

Strategie optymalizacji terapii lenalidomidem u chorych na szpiczaka plazmocytoowego



Optimizing strategies lenalidomide therapy in the treatment of multiple myeloma

Agnieszka Szymczyk*, Iwona Hus

Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 15.10.2017

Zaakceptowano: 25.10.2017

Dostępne online: 04.11.2017

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytoowy
- lenalidomid
- niewydolność nerek
- małopłytkowość
- neutropenia
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Keywords:

- Multiple myeloma
- Lenalidomide
- Renal failure
- Thrombocytopenia
- Neutropenia
- Venous thromboembolism

ABSTRACT

The introduction of new drugs (immunomodulators, proteasome inhibitors) into the treatment of multiple myeloma (MM) has contributed to the increase in response rates and also to a significant prolongation of overall survival, allowing multiple myeloma to become a chronic disease. Lenalidomide is an immunomodulatory agent, more effective and less toxic than the first immunomodulatory drug introduced into MM therapy - thalidomide. Lenalidomide should be given continuously and longer treatment is associated with increased response rates and improved quality of response. That is why prophylaxis and proper management of adverse events is extremely important for continuation of the therapy. The dose of lenalidomide should be modified in patients with renal failure and cytopenias, also effective venous thromboembolism (VTE) is required. This article describes optimization of lenalidomide therapy with regard to the most common clinical problems.

© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

* Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +(48-81) 534 54 48.

Adres email: agnieszka.szymczyk.med@wp.pl (A. Szymczyk).

<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.002>

0001-5814/© 2017 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; MM) jest chorobą rozrostową układu krwiotwórczego wywodzącą się z limfocytów B w końcowym etapie różnicowania, które przeszły proces rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny i w typowych przypadkach wydzielają białko monoklonalne. Jest trzecią pod względem częstości rozpoznania chorobą rozrostową układu krwiotwórczego w Polsce, nadal zaliczaną do nieuleczalnych [1, 2]. Dzięki zastosowaniu schematów leczenia z wykorzystaniem nowych leków, o odmiennym niż chemioterapia mechanizmie działania (leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu), przeżycie chorych na MM w ciągu ostatnich 10 lat uległo wydłużeniu o ponad 50% [1, 3].

Poznanie biologii MM przełożyło się na wprowadzenie do leczenia farmaceutyków ukierunkowanych nie tylko na konkretne cele molekularne, ale także interakcje plazmocytów z mikrośrodowiskiem. Leki immunomodulujące stanowią istotny przełom w terapii MM, wpływając na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie (*overall response rate*; ORR) i poprawę jej jakości, wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (*progression free survival*; PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) [2, 4].

Lenalidomid – mechanizm działania i wyniki badań klinicznych

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym drugiej generacji, analogiem talidomidu, który cechuje się większą skutecznością, mniejszą toksycznością i lepszą tolerancją. Jego cząsteczka wiąże białko cereblon (CRBN), które stanowi składnik kompleksu E3 ligazy ubikwityny. W wyniku tego typu oddziaływania dochodzi do wzrostu powinowactwa kompleksu E3 ligazy ubikwityny do czynników transkrypcyjnych IKZF1 (*Ikaros*) i IKZF3 (*Aiolos*), które odgrywają rolę w końcowym etapie procesu różnicowania limfocytów B. Skutkiem tego typu oddziaływań jest zwiększona ubikwitynacja oraz wybiórcza degradacja tych białek, a obniżenie aktywności IKZF1 oraz IKZF3 prawdopodobnie odpowiada za cytotoksyczny efekt lenalidomidu w stosunku do plazmocytów i stymuluje uwalnianie IL-2 przez limfocyty T [5, 6].

Mechanizm działania lenalidomidu charakteryzuje się istotnie większą aktywnością immunomodulującą i mniejszym wpływem na angiogenezę w porównaniu do talidomidu. W warunkach *in vitro* lenalidomid wykazuje około 50 000 x silniejszą zdolność hamowania wytwarzania czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*; TNF) [4, 7]. Wykazano również, że moduluje on różne składowe układu immunologicznego poprzez hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-12) i zwiększanie syntezy przeciwzapalnych (IL-10), wpływa na kostymulację limfocytów T, aktywację limfocytów NK oraz nasilenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody dependent cell cytotoxicity*; ADCC). Lenalidomid wykazuje ponadto działanie antyangiogenne, antyproliferacyjne, hamuje adhezję niezbędną dla przekaźnictwa sygnałów

międzykomórkowych oraz powstawanie i aktywność osteoklastów [4, 7, 8].

Wyniki badań przedklinicznych potwierdzono w próbach klinicznych. W badaniu I fazy przeprowadzonym u chorych na oporną/nawrotową postać MM, u których stosowano lek w monoterapii, uzyskano ORR wynoszący 20–26%, ustalono również zalecaną dawkę lenalidomidu na 25 mg/dobę [9].

W badaniu klinicznym II fazy wykazano, że skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (LenDex) powoduje zwiększenie ORR o 30% przy zachowaniu profilu bezpieczeństwa [10].

W badaniach klinicznych III fazy: MM-009 [11] i MM-010 [12] dokonano porównania skuteczności terapii LenDex z monoterapią deksametazonem u chorych z opornym/nawrotowym MM. Stwierdzono istotnie większy ORR w grupie chorych, u których zastosowano schemat LenDex (60,6% vs. 21,9%), dłuższy czas do progresji (*time to progression*; TTP) (13,4 mies. vs 4,6 mies.) oraz OS (38,0 mies. vs 31,6 mies.). Przewagę schematu LenDex w odniesieniu do OS obserwowano pomimo późniejszego zastosowania w terapii lenalidomidu u 41,9% chorych zakwalifikowanych do ramienia kontrolnego [10–12].

Zbiorcza analiza badań MM-009 i MM-010 wykazała, że długość terapii LenDex wpływa na poprawę jakości odpowiedzi. Jednocześnie stwierdzono, że w grupie chorych, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź (*very good partial response*; VGPR) lub całkowitą remisję (*complete remission*; CR), PFS i OS były istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu z grupą badanych, którzy uzyskali częściową remisję (*partial remission*; PR), niezależnie od momentu, w którym je stwierdzono [13]. Podobne wnioski płyną z badania Yeboah i wsp. [14], którzy wykazali, że czas trwania terapii LenDex przekłada się na pierwszorzędowe punkty końcowe (PFS i OS). Wczesna redukcja dawki lenalidomidu (do 12. miesiąca terapii) wpływała na skrócenie PFS (2,9 mies. vs 21,8 mies.) i OS (8,0 mies vs 42,5 mies.).

Schematy trójlekowe z lenalidomidem, kortykosteroidami i chemioterapią lub inhibitorem proteasomu, takie jak: CRD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazonem) [15], CPR (cyklofosfamid, prednizon, lenalidomid) [16], LenDox+D (lenalidomid, deksametazon, doksorubicyna) [17], DVD-R (deksametazon, bortezomib, lenalidomid) [18], które oceniano w badaniach klinicznych I i II fazy u chorych na oporną/nawrotową postać MM, pozwoliły na dalsze zwiększenie ORR do 70–80% [15–18].

W badaniu klinicznym FIRST, które prowadzono w grupie chorych ze świeżo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii i autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (HDT/autoHSCT), dokonano porównania skuteczności terapii LenDex prowadzonej w sposób ciągły (do czasu progresji lub istotnej nietolerancji) lub przez 72 tygodnie z efektami leczenia melfalanem w skojarzeniu z talidomidem i prednizonem (schemat MPT). PFS był istotnie dłuższy w grupie chorych otrzymujących terapię LenDex w sposób ciągły w porównaniu do dwóch pozostałych schematów (25,5 mies. vs 20,7 mies. vs 21,2 mies.), a leczenie było dobrze tolerowane [19]. Na podstawie tych danych, schemat LenDex stosowany do progresji lub istotnej nietolerancji stał się jednym z podstawowych schematów zalecanych w leczeniu 1. linii chorych niekwalifikujących się do HDT/autoSCT [20].

W badaniach klinicznych III fazy oceniano również skuteczność zastosowania leczenia podtrzymującego lenalidomidem u chorych na MM po HDT/autoSCT. W badaniu IFM 2005-02 wykazano, że w grupie chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem, ryzyko progresji choroby było istotnie statystycznie niższe ($p < 0,0001$) [21]. W badaniu CALBG 100104 wykazano 61-procentową redukcję ryzyka progresji choroby w grupie chorych, u których zastosowano terapię podtrzymującą lenalidomidem, w porównaniu do placebo [22].

Badania kliniczne wykazały zatem, że zastosowanie lenalidomidu w terapii podtrzymującej po HDT/autoSCT wydłuża PFS, jednak dane dotyczące wpływu na OS nie były jednoznaczne. Dopiero metaanaliza przedstawiona w 2016 r. przez McCarthy'ego i wsp. [23] podczas zjazdu American Society of Clinical Oncology's (ASCO) wykazała, że zastosowanie lenalidomidu w terapii podtrzymującej wydłuża OS (odsetek 7-letnich przeżyć wynosił 62% w grupie chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące vs. 50% w grupie kontrolnej). Metaanaliza potwierdziła także wpływ leczenia podtrzymującego na długość TTP (52,8 mies. vs 23,5 mies.). Skuteczność tego typu leczenia była niezależna od głębokości odpowiedzi uzyskanej po HDT/autoSCT oraz czynników prognostycznych [23].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency; EMA), lenalidomid jest zarejestrowany w leczeniu MM, chłoniaka z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*; MCL) oraz zespołu mielodysplastycznego (*myelodysplastic syndrome*; MDS) z izolowaną del5q-. W terapii MM lek zaleca się do stosowania u chorych z opornym/nawrotowym MM (rekomendowany schemat LenDex), u chorych ze świeżo rozpoznany MM niekwalifikujących się do HDT/autoSCT (schemat LenDex) oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych z noworozpoznany MM po HDT/autoSCT (rekomendowana monoterapia) [24]. W Polsce w leczeniu MM lenalidomid jest refundowany w ramach programu lekowego w terapii nawrotowego/opornego MM, u chorych po terapii pierwszej linii opartej o bortezomib, niekwalifikujących się do HDT/autoSCT, u chorych po leczeniu 1. linii u chorych z polineuropatią 2. / 3. stopnia (odpowiednio po talidomidzie i bortezomibie) oraz u chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia [25].

Działania niepożądane lenalidomidu

Potwierdzona skuteczność lenalidomidu sprawia, że stanowi on aktualnie bardzo ważną opcję terapeutyczną u chorych na MM. Leczenie nie jest jednak pozbawione działań niepożądanych. Ponadto, z uwagi na starszy wiek, wielu chorych z rozpoznaniem MM jest obarczonych licznymi chorobami towarzyszącymi. Z powyższych względów, znajomość strategii umożliwiających optymalizację terapii jest ważna w codziennej praktyce klinicznej [26].

Profil działań niepożądanych lenalidomidu jest inny niż w przypadku talidomidu. Do najważniejszych należą mielosupresja i powikłania zakrzepowo-zatorowe (przy podaniu z kortykosteroidami). Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ma istotny wpływ na

tolerancję leczenia w odniesieniu do działań niepożądanych, np. powikłań infekcyjnych. Do działań niepożądanych lenalidomidu należą również: zmęczenie i wysypki skórne [2, 26]. Opisano także zwiększone ryzyko występowania wtórnych pierwotnych nowotworów (*second primary malignancies*; SPM) [26].

Terapia lenalidomidem u chorych z niewydolnością nerek

Eliminacja lenalidomidu odbywa się drogą nerkopochodną na drodze aktywnego wydzielania cewkowego i filtracji kłębuszkowej. W związku z powyższym u chorych z ciężką niewydolnością nerek okres półtrwania leku jest wydłużony o 6–12 godzin, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych [27].

Liczba badań dotyczących terapii lenalidomidem u chorych na MM z niewydolnością nerek jest ograniczona, gdyż w większości badań klinicznych II i III fazy stężenie kreatyniny > 2 mg/dl stanowiło kryterium wykluczające z udziału w badaniu [28]. W badaniach MM-009 i MM-010 dokonano porównania skuteczności terapii LenDex z monoterapią deksametazonem u chorych z nawrotowym MM z prawidłową lub zaburzoną funkcją nerek. Nie stwierdzono zależności pomiędzy ORR oraz głębokością odpowiedzi na stosowane leczenie a klirensiem kreatyniny (*creatinine clearance*; CrCl). Zwrócono jednak uwagę na fakt, że w grupie chorych z ciężką niewydolnością nerek częściej obserwowano małopłytkowość, która obowiązała do redukcji dawki lenalidomidu lub okresowego wstrzymania terapii. Ponadto wykazano istotne statystycznie skrócenie OS u chorych z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z grupą chorych bez cech ich dysfunkcji. U 68% chorych obserwowano poprawę funkcji nerek po zakończonej terapii [29].

Podobne wyniki uzyskali Dimopoulos i wsp. [30], którzy w grupie 50 chorych z nawrotowym i/lub opornym MM oceniali efekty terapii LenDex w zależności od funkcji nerek. ORR wśród chorych z CrCl < 50 min. wynosił 58% vs 60,5% w grupie z prawidłową funkcją nerek. Całkowitą normalizację funkcji nerek uzyskano u 25% badanych, a poprawę ich funkcji u 16%. W badaniu nie wykazano zwiększonej częstości działań niepożądanych w grupie chorych z niewydolnością nerek.

Roig i wsp. [31] dokonali retrospektywnej analizy grupy 15 chorych z rozpoznaniem MM ze skrajną niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego, u których w terapii zastosowano LenDex. U 57% badanych uzyskano poprawę funkcji nerek, a w jednym przypadku niezależnie od leczenia nerkozastępczego.

Niesvizky i wsp. [32] potwierdzili natomiast, że u chorych z noworozpoznany MM, niedializowanych, u których CrCl ≤ 40 ml/min, terapia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się ze wzrostem liczby działań niepożądanych oraz ośmiokrotnie większym ryzykiem konieczności redukcji dawki.

W trakcie terapii lenalidomidem u chorych na MM konieczna jest systematyczna kontrola funkcji nerek. Lek jest wartościową opcją terapeutyczną dla chorych na MM z niewydolnością nerek, jednak konieczne jest dostosowanie

Tabela I – Zalecane dawkowanie lenalidomidu u chorych z niewydolnością nerek w zależności od wartości ClCr oraz parametrów morfologii krwi obwodowej [31]**Table I – Recommended dosage of lenalidomide in patients with renal impairment based on ClCr and complete blood count [31]**

Analizowane parametry		Dawka lenalidomidu		
ANC > 1 G/l, PLT > 50 G/l	Klirens kreatyniny	ClCr ≥ 50 ml/min	25 mg/dobę	Zmodyfikuj dawkowanie w przypadku zmiany wartości ClCr oraz parametrów morfologii krwi obwodowej
		ClCr > 50 ml/min ≤ 30 ml/min	10 mg/dobę	
		ClCr ≤ 30 ml/min	15 mg co drugi dzień	
		ClCr ≤ 30 ml/min, chory hemodializowany	5 mg/dobę, w dniu dializy dawkę należy podać po HD	
ANC < 1 G/l, PLT < 50 G/l	Klirens kreatyniny	ClCr ≥ 50 ml/min	15 mg/dobę, w leczeniu wspomagającym G-CSF, transfuzje KKP	
		ClCr > 50 ml/min ≤ 30 ml/min	15 mg co drugi dzień, w leczeniu wspomagającym G-CSF, transfuzje KKP	
		ClCr ≤ 30 ml/min	5 mg/dobę, w leczeniu wspomagającym G-CSF, transfuzje KKP	
	ClCr ≤ 30 ml/min, chory hemodializowany	5 mg co drugi dzień, w leczeniu wspomagającym G-CSF, transfuzje KKP; w dniu dializy dawkę należy podać po HD		

KKP – koncentrat krwinek płytkowych, HD – hemodializa

dawki do wartości CrCl (Tab. I.) i liczby granulocytów obojętnochłonnych (*absolute neutrophil count*; ANC) oraz płytek krwi (*platelet*; PLT) w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych i możliwości kontynuacji terapii [26].

Terapia lenalidomidem u chorych w starszym wieku

MM jest chorobą osób starszych. Szacuje się, że mediana wieku w chwili zachorowania to 72 lata, w związku z czym odpowiednie dostosowanie dawki leków jest istotnym zagadnieniem w praktyce klinicznej [1]. W badaniach MM-009 i MM-010 oceniano skuteczność terapii lenalidomidem w trzech grupach wiekowych: <65. r.ż., 65–75 lat i >75. r.ż. U chorych leczonych schematem LenDex, zarówno ORR, jak i długość TTP we wszystkich grupach wiekowych były porównywalne. Takie same wyniki uzyskano w przypadku zastosowania innego kryterium podziału na grupy wiekowe (<65. r.ż. i >65. r.ż.) [33, 34].

W populacji chorych starszych obserwowano jednak więcej działań niepożądanych, takich jak: niedokrwistość, powikłania zakrzepowo-zatorowe, polineuropatia czy zaburzenia ze strony układu pokarmowego [35, 36]. Konieczność redukcji dawki zachodziła częściej u chorych powyżej 75.r.ż., jednak nie przełożyło się to na gorsze efekty terapii. W związku z powyższym, schemat LenDex może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych starszych. Dawki leków powinny być jednak zmniejszone już na początku leczenia. U pacjentów w wieku > 75. r.ż. obciążonych chorobami współistniejącymi początkowa dawka lenalidomidu nie powinna przekraczać 15 mg/dobę [37]. Zalecaną modyfikację dawkowania deksametazonu przedstawiono w tabeli II [26].

Modyfikacja dawkowania lenalidomidu w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej

Mielosupresja jest często opisywanym działaniem niepożądanym związanym z terapią lenalidomidem. W badaniach MM-009 i MM-010 neutropenię stopnia ≥ 3. opisano u 35,5%, anemię u 10,8%, a małopłytkowość u 13,0% chorych leczonych według schematu LenDex. Neutropenia była najczęściej opisywanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie pierwszych 12 miesięcy terapii, jednak częstość występowania gorączki neutropenicznej była mała (3% chorych), w 3% przypadków doprowadziła do przerwania terapii lenalidomidem, a w 14% przyczyniła się do redukcji dawki [13]. Chen i wsp. [38] opisują toksyczność hematologiczną jako najczęstsze zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia LenDex (49% badanych) u chorych z nawrotowym/opornym MM.

W przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów poniżej 0,5 G/l rekomenduje się wstrzymanie terapii lenalidomidem do

Tabela II – Zalecane dawkowanie deksametazonu w zależności od wieku [31]**Table II – Recommended dosage of dexamethasone according to the age of patients [31]**

Wiek	Dawka deksametazonu
< 65. r.ż.	40 mg/dobę w dniach 1.–4. i 15.–18. przez 4 kolejne cykle leczenia, a następnie 40 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu
65.–75. r.ż.	40 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu
> 75. r.ż.	20 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu

kolejnego cyklu leczenia oraz zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF). Dalsze postępowanie jest uzależnione od liczby ANC w momencie rozpoczynania kolejnego cyklu leczenia oraz od czynników prognostycznych (Ryc. 1., Tab. III.) [26]. Jeśli liczba PLT zmniejszy się poniżej 25 G/l, rekomenduje się postępowanie zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Ryc. 2., Tab. III.) [24].

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism*; VTE), jest niskie, gdy lenalidomid jest stosowany w monoterapii [39], jednak w przypadku terapii skojarzonej z deksametazonem zwiększa się od 3,7–6% przy stosowaniu małych dawek glikokortykosteroidów do 12–18% przy dużych dawkach [40]. W grupie zwiększonego ryzyka VTE znajdują się chorzy starsi, leczeni erytropoetyną, z dodatkowym wywiadem w kierunku VTE, unieruchomieni [41]. U podłoża mechanizmów związanych ze zwiększonym ryzykiem VTE w grupie chorych na MM leczonych lenalidomidem leży wzrost aktywności czynnika von Willebranda oraz czynnika VIII, obniżenie ekspresji PU.1 i wzrost ekspresji PAR-1 [42, 43].

Badania kliniczne potwierdziły, że zastosowanie profilaktyki VTE opartej na heparynie drobnocząsteczkowej (*low-molecular-weight heparin*; LMWH) lub niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (*ang. acetylsalicylic acid*; ASA) – w zależności od ryzyka wystąpienia VTE redukują częstość zakrzepicy do 2–5%. Dlatego przed rozpoczęciem terapii LenDex należy określić czynniki ryzyka wystąpienia

VTE oraz prowadzić profilaktykę zgodnie z zaleceniami (Ryc. 3.) [26].

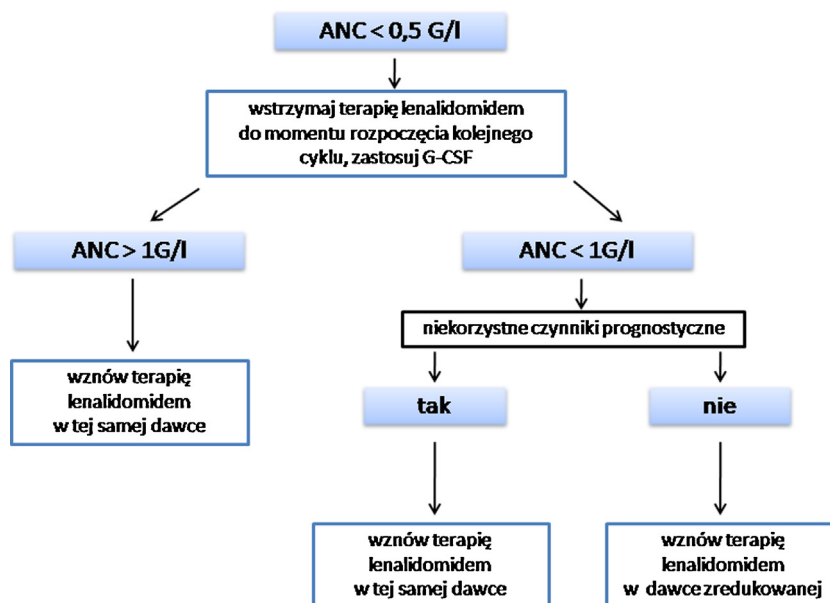
Postępowanie w przypadku innych powikłań terapii lenalidomidem

Zmiany skórne są opisywane u 16% chorych otrzymujących terapię LenDex, częściej w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni. W przypadkach, gdy wysypka plamisto-grudkowa jest rozległa, może być konieczne zastosowanie małych dawek prednizonu i/lub leków przeciwhistaminowych. Zmiany skórne rzadko stanowią przyczynę przerwania terapii lub redukcji dawki lenalidomidu, jednak w przypadku wystąpienia rozległych zmian o charakterze pęcherzowym lub zespołu Stevensa-Johnsona kontynuacja terapii lenalidomidem jest przeciwwskazana [26].

Zmęczenie było opisywane u 27% chorych uczestniczących w badaniach klinicznych MM-009 i MM-010 [13]. W przypadku wystąpienia tego objawu przerwanie terapii

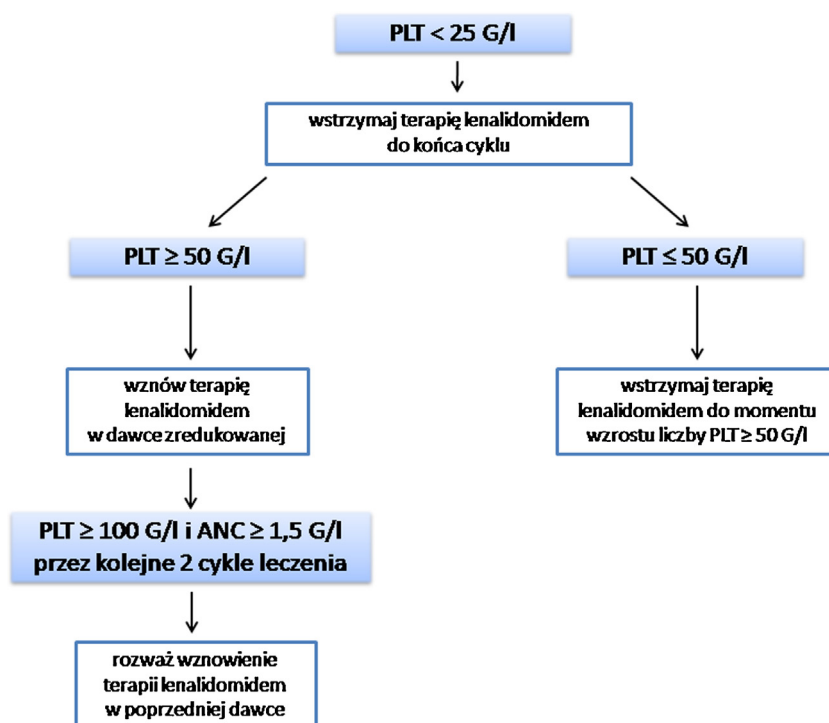
Tabela III – Poziomy redukcji dawek lenalidomidu, u chorych, u których wystąpiła toksyczności hematologiczna [22, 31]
Table III – Levels of lenalidomide dose reduction in patients with treatment-related haematological toxicity [22, 31]

Poziom redukcji dawki	Dawka lenalidomidu
dawka początkowa	25 mg
-1	15 mg
-2	10 mg
-3	5 mg



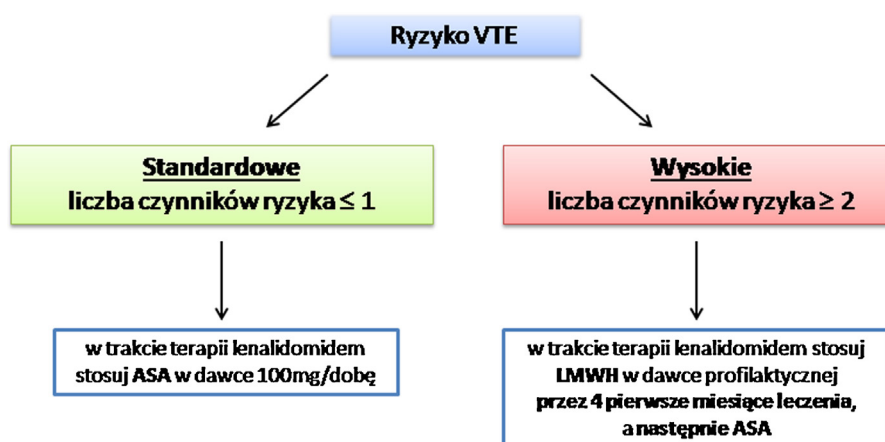
Ryc. 1 – Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii w trakcie leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (na podstawie: [26]).

Fig. 1 – Recommended approach to the management of severe neutropenia during lenalidomide dexamethasone therapy (based on: [26])



Ryc. 2 – Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia małopłytkowości w trakcie leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (na podstawie: charakterystyka produktu leczniczego).

Fig. 2 – Recommended approach to the management of thrombocytopenia during lenalidomide dexamethasone therapy (based on: product characteristics).



Ryc. 3 – Zalecenia dotyczące profilaktyki VTE w trakcie leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Czynniki ryzyka: otyłość (BMI > 30), VTE w wywiadzie, wrodzona trombofilia/zaburzenia krzepnięcia, unieruchomienie/zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 6 tygodni, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, niewydolność nerek, przewlekłe choroby zapalne, ostre zakażenia, stan po implantacji cewnika naczyniowego lub układu stymulującego serca, hormonalna terapia zastępcza, stosowanie w leczeniu tamoksifenu lub silbestrolu, deksametazonu w dużych dawkach, antracyklin, wielolekowej chemioterapii, czynników stymulujących erythropoezę, zespół nadlepkości (na podstawie: [26]).

Fig. 3 – Recommendations for VTE prophylaxis during lenalidomide dexamethasone therapy. Risk factors: obesity (BMI > 30), history of VTE, innate thromboembolic/coagulation disorders, immobilization/surgery in the past 6 weeks, cardiovascular disease, diabetes, renal failure, chronic inflammatory disease, acute infection, hormone replacement therapy, treatment with tamoxifen, silbestrol, high doses of dexamethasone, anthracyclines, multidrug chemotherapy or erythropoiesis stimulating agents, hyperviscosity syndrome (based on: [26]).

lenalidomidem nie jest rekomendowane, należy jednak wykluczyć wtórne przyczyny, takie jak: anemia, niedoczynność tarczycy, infekcje, zaburzenia depresyjne [26].

Zakażenia były opisywane u 14% chorych leczonych LenDex w badaniach MM-009/MM-010. Brak jest rekomendacji dotyczących prowadzenia ich diagnostyki i terapii, dlatego należy prowadzić antybiotykoterapię zgodnie z obowiązującymi lokalnie zasadami [26].

Pierwsze wnioski płynące z badań klinicznych IFM 2005-002 [21], CALGB 100104 [22], MM-015 [35] wskazywały na związek pomiędzy terapią lenalidomidem a częstością występowania SPM. Metaanaliza z 2014 r. także potwierdziła wyższe ryzyko SPM w grupie chorych otrzymujących lenalidomid (3,1% vs 1,4%) w pierwszej linii leczenia. Częstość występowania poszczególnych nowotworów była porównywalna w obu grupach chorych, wyjątek stanowiły jedynie nowotwory układu moczowego, które były częściej rozpoznawane u pacjentów leczonych lenalidomidem. Jednocześnie zwrócono uwagę, że śmiertelność związana z SPM (2,4%) była istotnie niższa niż śmiertelność związana z MM (26,5%) lub z powikłaniami terapii (9,8%) [44]. Metaanaliza przedstawiona przez McCarthy'ego i wsp. [23] podczas ASCO w 2016 r. wykazała, że zastosowanie lenalidomidu w terapii podtrzymującej wiąże się z 2,31-krotnie wyższym ryzykiem hematologicznych SPM i 1,71-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju wtórnych pierwotnych nowotworów litych, jednak korzyści płynące z zastosowania leku znacznie przewyższają ryzyko związane z występowaniem SPM. Kwalifikując chorego do terapii opartej na lenalidomidzie, zawsze należy brać pod uwagę ryzyko SPM. W związku z powyższym w codziennej praktyce klinicznej należy zwracać uwagę na objawy mogące sugerować chorobę nowotworową, a chorym zalecać badania profilaktyczne zgodnie ze standardami opracowanymi dla całej populacji [23].

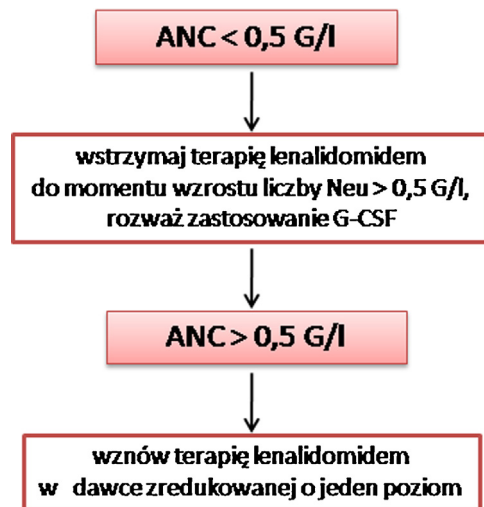
Lenalidomid w terapii podtrzymującej u chorych po HDT/autoSCT

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpocząć po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej (liczba ANC > 1G/l, PLT > 75 G/l), przy braku cech progresji choroby. Dawka początkowa lenalidomidu powinna wynosić 10 mg/dobę. Leczenie stosuje się do progresji choroby lub cech nietolerancji. Po 3. cyklu leczenia u chorych, u których nie obserwuje się działań niepożądanych, terapii dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę [24].

U większości chorych leczenie jest dobrze tolerowane, jednak pewne ograniczenie może stanowić mielotoksyczność. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej rekomenduje się postępowanie zgodnie z zaleceniami producenta leku (Ryc. 4., i 5., Tab. IV.) [24].

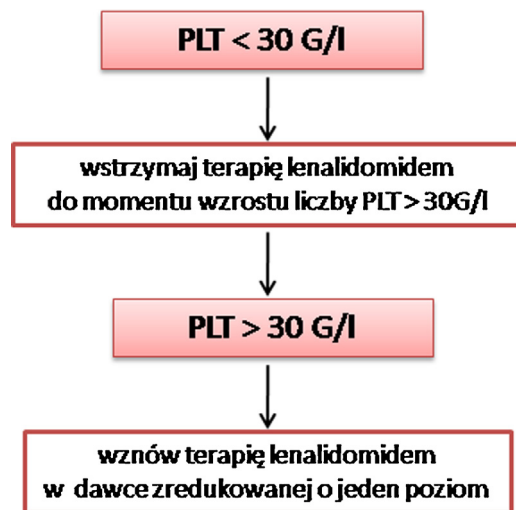
Podsumowanie

W terapii MM w ciągu ostatnich lat dokonał się ogromny postęp, który przełożył się na istotną poprawę rokowania. W celu uzyskania optymalnych wyników leczenia wskazana jest właściwa profilaktyka i odpowiednie postępowanie



Ryc. 4 – Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii w trakcie leczenia podtrzymującego lenalidomidem u chorych po HDT/ autoSCT (na podstawie: charakterystyka produktu leczniczego).

Fig. 4 – Recommendations for neutropenia management during lenalidomide maintenance therapy in patients after HDT / autoSCT (based on: medicinal product characteristic).



Ryc. 5 – Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia małopłytkowości w trakcie leczenia podtrzymującego lenalidomidem u chorych po a HDT/ autoSCT (na podstawie: charakterystyka produktu leczniczego).

Fig. 5 – Recommendations for thrombocytopenia management during lenalidomide maintenance therapy in patients with HDT / autoSCT (based on: product characteristics).

w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W trakcie terapii lenalidomidem niezbędna jest modyfikacja dawki w zależności od funkcji nerek i obecności cytopenii, profilaktyka VTE, systematyczna kontrola stanu klinicznego cho-

Tabela IV – Poziomy redukcji dawek lenalidomidu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych po autoHSCT w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej [22]
Table IV – Levels of dose reductions of lenalidomide used as maintenance therapy in patients after HDT/autoSCT with treatment-related haematological toxicity [22]

Poziom redukcji dawki	Dawka lenalidomidu, u chorych, u których dawka początkowa wynosiła 10mg	Dawka lenalidomidu u chorych, u których dawkę zwiększono do 15 mg (od 3. cyklu leczenia)
-1	5 mg	10 mg
-2	5 mg w dniach 1–21 cyklu	5 mg
-3	-	5 mg w dniach 1–21 cyklu

rego, wyników badań laboratoryjnych oraz ewentualnie odpowiednia redukcja dawki.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

IH – Celgene: wykłady sponsorowane, wyjazdy sponsorowane na konferencje naukowe

ASz – Celgene: wyjazdy sponsorowane na konferencje.

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] Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003>.
- [2] van de Donk NWCJ, Görgün G, Groen RWJ, et al. Lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res* 2012;4:253–268.
- [3] Jamrozik K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2:116–130.
- [4] Piechnik A, Giannopoulos K. Leki immunomodulujące w terapii szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2:105–115.
- [5] Zhu Y, Braggio E, Shi Ch, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011;4771–4779 (abstract).
- [6] Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014;343:305–309.
- [7] Venumadhav Kotla, Swati Goel, Sangeeta Nischal, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009;2:36. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-2-36>.
- [8] Chang X, Zhu Y, Shi Ch, Stewart AK. Mechanism of immunomodulatory drugs' action in the treatment of multiple myeloma. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014;46:240–253.
- [9] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–3067.
- [10] 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.
- [11] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.
- [12] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–2142.
- [13] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the 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.
- [14] Yeboah E, Masih-Khan E, Massey Ch, et al. Prolonged Use of Lenalidomide (≥ 12 Cycles) for Multiple Myeloma (MM) Is Frequently Affected by Dose-Limiting Thrombocytopenia but Is Associated with Improved Quality of Response and Survival. *Blood* 2009;114. abstract 1886.
- [15] Schey S, Morgan GJ, Ramasamy K, et al. CRD: A Phase 1 Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Cyclophosphamide in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. *Blood* 2008;112. abstract 3707.
- [16] Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:4777–4783.
- [17] Knop S, Gerecke C, Liebis P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009;113:4137–4143.
- [18] Baz R, Walker E, Karam MA, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006;17:1766–1771.

- [19] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–917.
- [20] Moreau P, Miguel JS, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52–iv61.
- [21] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
- [22] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770–1781.
- [23] McCarthy PL, Holstein SA. Role of stem cell transplant and maintenance therapy in plasma cell disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:504–511.
- [24] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf.
- [25] <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2016.12.28/b/b.54.pdf>.
- [26] Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011;25:749–760.
- [27] Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lenalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:139–152.
- [28] Charliński G, Ostrowski G, Wiater. Leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek. *Acta Haematol Pol* 2012;43:173–186.
- [29] Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010;116:3807–3814.
- [30] Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. *Eur J Haematol* 2010;85:1–5.
- [31] Roig M, Ibañez A, García I, et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a spanish multicenter retrospective study. *Blood* 2009;114. abstract 1886.
- [32] Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol* 2007;138:640–643.
- [33] Lonial S, Knight R, Dimopoulos M, et al. Effect of len/dex in MM in different age groups. *Hematologica* 2007;92(suppl 2):171 (abstract).
- [34] Chanan-Khan A, Weber D, Dimopoulos M, et al. Lenalidomide (l) in combination with dexamethasone (d) improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM). *Blood* 2006;108:1014 (abstract).
- [35] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759–1769.
- [36] Chanan-Khan AA, Lonial S, Weber D, Borrello I, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone improves survival and time-to-progression in patients ≥ 65 years old with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 2012;96:254–262.
- [37] Larocca A, Palumbo A. Optimizing Treatment for Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Personalized Approach. *J Clin Oncol* 2016;pii: JCO686113.
- [38] Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009;146:164–170.
- [39] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–3067.
- [40] Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, et al. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer* 2008;112:1522–1528.
- [41] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–423.
- [42] Pal R, Monaghan SA, Hassett AC, et al. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood* 2010;115:605–614.
- [43] Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653–663.
- [44] Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:333–342.