

# Skuteczność leczenia pomalidomidem nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocyto- wego — opis przypadku

Efficacy and safety of long-term pomalidomide treatment  
in a patient with relapsed/refractory plasma cell myeloma — case report

Grzegorz Charliński, Elżbieta Wiater

Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

## Streszczenie

*Pomalidomid jest nowym lekiem immunomodulującym stosowanym w terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocyto-  
wego (PCM). W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego na  
nawrotowego PCM leczonego pomalidomidem.*

**Słowa kluczowe:** nawrotowy/oporny szpiczak plazmocytowy, leki immunomodulujące,  
pomalidomid, leczenie przewlekłe

*Hematologia 2017; 8, supl. A: A11–A14*

## Abstract

*Pomalidomide is a new immunomodulatory drug used for treatment of relapsed/refractory plasma  
cell myeloma (PCM). In this paper, we describe a case report of a patient with relapsed PCM was  
subsequently treated with pomalidomide.*

**Key words:** relapsed/refractory plasma cell myeloma, immunomodulatory drugs,  
pomalidomide, continuous treatment

*Hematologia 2017; 8, supl. A: A11–A14*

## Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest nowotworem układu chłonnego i charakteryzuje się rozrostem klonalnych plazmocyto-  
w w szpiku kostnym wytwarzających białko monoklo-  
nalne (M) [1]. W Polsce PCM jest trzecią chorobą  
nowotworową układu chłonnego u dorosłych pod  
względem liczby nowych zarejestrowanych za-  
chorowań. Zachorowalność szacuje się na 5–6/100  
tys. osób/rok [2]. Obecnie stosowane protokoły  
leczenia PCM, oparte na nowych lekach, takich  
jak talidomid (Tal), lenalidomid (LEN), bortezomib

(Bort), znacznie wydłużyły przeżycie całkowite  
(OS, *overall survival*) chorych. Jednak mimo po-  
stępu, jaki się dokonał w leczeniu tego nowotworu,  
w zasadzie u każdego pacjenta dochodzi do na-  
wrotu/progresji choroby i ostatecznie do rozwoju  
oporności na leczenie. Dużą skutecznością leczenia  
nawrotu/progresji PCM wyróżnia się pomalidomid  
(POM). Europejska Agencja Leków (EMA, *Eu-  
ropean Medicines Agency*) zarejestrowała ten lek  
w 2013 roku, na podstawie randomizowanego ba-  
dania klinicznego III fazy, MM-003, do stosowania  
w terapii nawrotu/progresji PCM u chorych leczonych  
co najmniej dwoma liniami z zastosowaniem LEN

**Adres do korespondencji:** Grzegorz Charliński, Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika,  
ul. Batorego 17/19, 87–100 Toruń, e-mail: grzegorzcharlinski0508@gmail.com

i Bort i progresją PCM w ostatniej linii. W badaniu tym porównano skuteczność leczenia POM stosowanego w dawce 4 mg/dobę w dniach 1.–21. w skojarzeniu z niskodawkowanym deksametazonem (Dex, cykle 28-dniowe) z wysokodawkowanym Dex w terapii chorych na PCM leczonych co najmniej dwoma liniami, w tym LEN i Bort, z progresją choroby stwierdzaną w czasie ostatniej linii leczenia. Odpowiedź na leczenie ( $\geq$  PR) uzyskano odpowiednio u 32% i 11% chorych ( $p < 0,001$ ). Przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS były istotnie dłuższe w grupie chorych leczonych POM w skojarzeniu z małymi dawkami Dex niż w grupie chorych leczonych dużymi dawkami Dex. Mediana PFS w badanych grupach wyniosła odpowiednio 4 miesiące *v.* 1,9 miesiąca ( $p < 0,001$ ), zaś mediana OS wyniosła odpowiednio 13,1 miesiąca *v.* 8,1 miesiąca ( $p < 0,009$ ). Najczęściej obserwowanym poważnym działaniem niepożądanym w grupie chorych leczonych POM była neutropenia (42%) [3].

Występowanie działań niepożądanych, w tym cytopenii, zmian skórnych i polineuropatii obwodowej, jest trudne do przewidzenia. W odróżnieniu od innych leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*) POM rzadziej powoduje żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*). Mimo to w czasie terapii POM zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.

### Opis przypadku

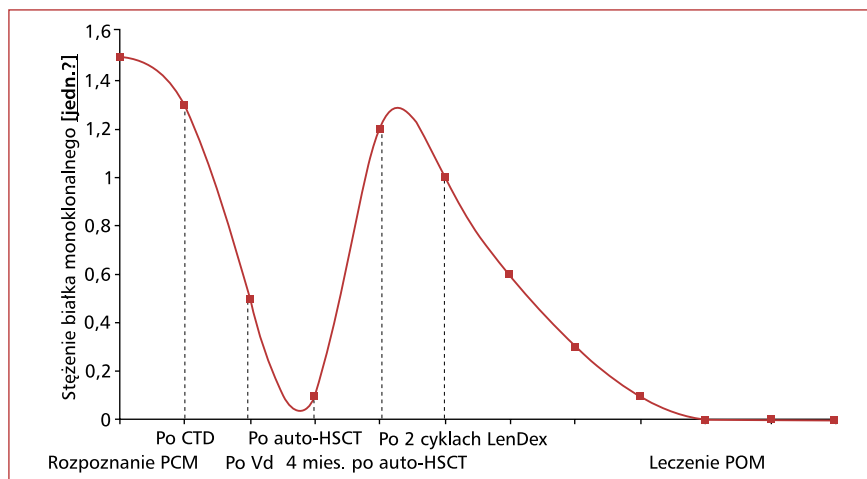
W kwietniu 2012 roku u mężczyzny w wieku 64 lat rozpoznano PCM typu IgG kappa w stadium zaawansowania klinicznego 1 według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Scoring System*) i IA według Durie-Salmona (kariotyp 46,XY). Zgodnie z obowiązującym wówczas w Polsce standardem leczenia indukującego remisję chorych kwalifikowanych do chemioterapii wysokodawkowanej wspomagananej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous haematopoietic stem cell transplantation*) rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem w skojarzeniu z Tal i Dex (CTD). Po 3 cyklach leczenia stwierdzono stabilizację choroby. Zastosowano chemioterapię drugiej linii: Bort w skojarzeniu z Dex (Vd). Po 4 cyklach leczenia zaobserwowano częściową remisję (PR, *partial response*) PCM. W czasie leczenia doszło do rozwoju polineuropatii obwodowej III stopnia według *Common Terminology Criteria For Adverse Events* (CTCAE). Chorego poddano auto-HSCT według

protokołu MEI200 (melfalan w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała), uzyskując bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, *very good partial response*). Wyniki badań kontrolnych wykonanych 4 miesiące po auto-HSCT były następujące: w badaniu morfologii krwi obwodowej — stężenie hemoglobiny 10,5 g/dl, liczba białych krwinek (WBC, *white blood count*) 4,2 G/l, liczba płytek krwi 187 G/l; w badaniu elektroforezy białek surowicy — obecność białka M w stężeniu 1,2 g/dl, a w badaniu immunofiksacji białek surowicy i moczu — obecność białka M klasy IgG kappa; w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego naciek klonalnych plazmacytów stanowił 34% jego utkania; w badaniu radiologicznym kręgosłupa lędźwiowego — dwa ogniska osteolityczne; w badaniach biochemicznych krwi — stężenie wapnia 2,6 mmol/l i stężenie kreatyniny 0,9 mg/dl. Na podstawie wyników badań rozpoznano kliniczną progresję PCM. Zastosowano LEN w skojarzeniu z Dex (LEN-Dex). Po 2 cyklach leczenia nie uzyskano PR, co zgodnie z zapisami programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia wymusiło zakończenie leczenia LEN-Dex. Następnie rozpoczęto leczenie POM w skojarzeniu z Dex (POM-Dex). Początkowo POM stosowano w dawce 4 mg/dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) przez 21 kolejnych dni z 7-dniową przerwą i Dex w dawce 40 mg *p.o.* w dniach 1., 8., 15., 22. w 28-dniowych cyklach. W profilaktyce VTE stosowano enoksaparynę w dawce 40 mg podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*).

Z powodu działań niepożądanych opisanych w dalszej części pracy chory wymagał modyfikacji dawek leków. W 3.–6. cyklu stosowano POM w monoterapii z powodu VTE. Czwarty cykl leczenia rozpoczęto z tygodniowym opóźnieniem z powodu agranulocytozy i zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) POM stosowano w dawce 3 mg/dobę. Do dawki 4 mg/dobę powrócono w 5. cyklu. Od 6. cyklu ponownie POM skojarzono z Dex w zmniejszonej dawce — 10 mg/tydzień. W 8. cyklu zmniejszono dawkę POM do 2 mg/dobę z powodu nasilenia polineuropatii obwodowej, którą chory wiązał ze stosowanym leczeniem. W 10. cyklu pacjent odmówił leczenia Dex. Od tego czasu pacjent jest leczony POM w monoterapii w dawce 2 mg/dobę przez 21 kolejnych dni z 7-dniową przerwą. Dotychczas otrzymał łącznie 30 cykli leczenia POM.

### Skuteczność leczenia

Po 2. cyklu leczenia POM-Dex u chorego stwierdzono PR, a po 6. — VGPR. Od 10. cyklu POM-Dex w badaniach immunofiksacji surowicy



**Rycina 1.** Stężenie białka monoklonalnego w czasie leczenia szpiczaka plazmocytozy (PCM) u opisanego chorego; auto-HSCT — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; LEN-Dex — lenalidomid, deksametazon; M — monoklonalne; POM — pomalidomid; Vd — bortezomib, deksametazon

**Figure 1.** Monoclonal protein concentration during treatment of plasma cell myeloma (POM); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; CTD — cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; LEN-Dex — lenalidomide, dexamethasone; M — monoclonal; POM — pomalidomide; Vd — bortezomib, dexamethasone

i moczu nie stwierdza się obecności białka M, a stężenia i stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy jest prawidłowy. Ponieważ pacjent nie wyraził zgody na wykonanie badania szpiku kostnego, rozpoznano niepotwierdzoną CR, która utrzymuje się do tej pory. Na rycinie 1 przedstawiono stężenia białka M w czasie leczenia PCM.

### Działania niepożądane

#### Hematologiczne

Po zakończeniu 3. cyklu POMDex w badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono agranulocytozę (liczba granulocytów 0,4 G/l). W związku z IV stopniem działań niepożądanych według CTCAE wstrzymano leczenie POM. Zastosowano czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w dawce 5 µg/kg mc. przez 5 kolejnych dni i profilaktykę amoksyliny. W badaniu morfologii wykonanym 7 dni po rozpoczęciu leczenia G-CSF zaobserwowano normalizację liczby WBC i neutrofilów (odpowiednio: 4,5 G/l i 3,4 G/l).

#### Niehematologiczne

W 3. cyklu leczenia chory poleciał na wakacje do Egiptu. Mimo zwiększenia profilaktycznej dawki

enoksapryny do 1 mg/kg mc., stosowanej w okresie poprzedzającym wylot i w czasie pobytu w Egipcie, doszło do rozwoju VTE. Rozpoczęto stosowanie leczniczej dawki enoksapryny i kontynuowano leczenie POM w monoterapii przez 3 kolejne cykle. Od 6. cyklu po ustąpieniu objawów VTE (badanie przepływów naczyniowych metodą Dopplera) skojarzono POM z Dex w zmniejszonej dawce — 10 mg/tydzień. W 8. cyklu leczenia z powodu nasilenia polineuropatii obwodowej (II stopień wg CTCAE) zmniejszono dawkę POM do 2 mg/dobę. W kolejnych miesiącach leczenia POM nie obserwowano nasilenia objawów polineuropatii obwodowej.

### Dyskusja

Leczenie nawrotu/progresji PCM jest dużym wyzwaniem dla hematologa. Opisany przypadek chorego z nawrotem/progresją PCM leczonego POM dowodzi, jak ważna w terapii jest dobra współpraca pacjenta z lekarzem. Szczególnie dotyczy to wczesnego etapu nowej terapii. W odniesieniu do terapii POM należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Zgodnie z ChPL chory leczone POM w pierwszych 2 miesiącach terapii wymaga kontrolnych badań

morfologii krwi obwodowej co najmniej raz na tydzień. Celem jest wczesne wykrycie neutropenii, a także małopłytkowości i niedokrwistości. Mimo że minęły 4 lata od zarejestrowania POM w Unii Europejskiej i pojawienia się wyników nowych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania w terapii nawrotu/progresji PCM, to POM pozostaje lekiem nierefundowanym w Polsce.

## Piśmiennictwo

1. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. WHO classification of tumors of haemopoietic and lymphoid tissue. IARC, Lyon 2008: 200–213.
2. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015.
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapse and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1055–1066.