

Bortezomib w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego z t(4;14)

Bortezomib in the treatment of plasma cell myeloma with t(4;14)

Agnieszka Janus

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika, Łódź

Streszczenie

Obecność translokacji t(4;14)(p16;q32) stanowi niekorzystny rokowniczo czynnik prognostyczny u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego (PCM). Wprowadzenie do leczenia bortezomibu przyczyniło się do wydłużenia czasu całkowitego przeżycia, a według niektórych autorów — nawet zniesienia niekorzystnego wpływu translokacji na rokowanie. W pracy przedstawiono opis przypadku 37-letniego chorego z rozpoznaniem PCM IgG lambda, u którego zastosowanie strategii leczenia opartej na bortezomibie w leczeniu indukującym i konsolidującym po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych doprowadziło do długotrwałej odpowiedzi całkowitej.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, t(4;14), bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 20–23

Abstract

The t(4;14)(p16;q32) is associated with poor prognosis in the patients diagnosed with plasma cell myeloma (PCM). The introduction of bortezomib has improved overall survival and according to some authors has almost completely overcome the poor prognostic impact of t(4;14). Presented case report is 37-years old patient with newly diagnosed PCM IgG lambda. The induction and consolidation treatment after autologous hematopoietic stem cell transplantation based on bortezomib has resulted in sustained complete response.

Key words: plasma cell myeloma, t(4;14), bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 20–23

Wprowadzenie

Badania nad patogenezą szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) definiują dwa główne zdarzenia onkogenne prowadzące do rozwoju pełnoobjawowej choroby. Są to aberracje chromosomowe strukturalne typu translokacji wzajemnych z zaangażowaniem genu kodującego

łańcuch ciężki immunoglobulin (14q32) i aberracje ilościowe typu hiperploiddii. Obecność translokacji w obrębie chromosomu 14 stwierdza się u 50% chorych na PCM. U 15% chorych jest to translokacja t(4;14)(p16;q32) stanowiąca niekorzystny rokowniczo czynnik prognostyczny [1]. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego z wyżej wymienioną translokacją.

Adres do korespondencji: Agnieszka Janus, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, email: agnieszka_janus@poczta.onet.pl

Opis przypadku

Pacjent w wieku 37 lat zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu utrzymującego się od 3 miesięcy opasującego bólu żeber i narastającego osłabienia. Ze względu na stwierdzoną w morfologii niedokrwistość normocytową normochromiczną (stężenie hemoglobiny [Hb] 10,4 g/dl, średnia objętość krwinki [MCV, *mean cellular volume*] 95 fl, średnie stężenie hemoglobiny w krwinkach czerwonych [MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*] 35 g/dl) pacjenta z podejrzeniem krwawienia skierowano na rejonowy oddział chorób wewnętrznych. Tam skonsultowano go chirurgicznie i wykonano komplet badań endoskopowych (gastroskopia, kolonoskopia), nie stwierdzając odchyłań od normy. Jednocześnie w badaniach biochemicznych obserwowano hiperproteinemię i obecność piku białka monoklonalnego w proteiogramie. Pacjenta z podejrzeniem PCM przeniesiono do Kliniki Hematologii w Łodzi w celu uzupełnienia diagnostyki i rozpoczęcia leczenia.

W czasie przyjęcia na oddział w badaniach dodatkowych stwierdzono hiperproteinemię — stężenie białka całkowitego 13 g/dl (norma 6,4–8,3 g/dl), wysokie stężenie IgG — 96,24 g/l (norma 6,9–14 g/l) i obniżone wartości pozostałych immunoglobulin: IgA — 0,28 g/l (norma 0,7–4 g/l), IgM — 0,06 g/l (norma 0,34–2,40 g/l), podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lekkich lambda — 22,53 g/l (norma 0,93–2,42 g/l), prawidłowe stężenie wolnych łańcuchów lekkich kappa — 18,68 mg/l (norma 5,71–26,30 mg/l) i obniżoną wartość wyrażającą stosunek kappa/lambda — 0,03 (norma 1,2–2,9). W badaniu metodą immunofiksacji potwierdzono obecność białka monoklonalnego klasy IgG lambda w surowicy i w moczu. Parametry nerkowe i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) pozostawały w granicach normy. Stężenie β_2 -mikroglobuliny wynosiło 4,76 mg/l (norma 0,8–2,2 mg/dl), albumin natomiast — 49,15 g/l (norma 53–66 g/l). W cytologicznej ocenie aspiratów szpiku uwidocznił lity naciek plazmatycznokomórkowy stanowiący 73,5% komórkowości szpiku. W badaniu cytogenetycznym potwierdzono obecność kariotypu prawidłowego 46, XY i izolowanej translokacji t(4;14) (p16;q32). Na podstawie całości obrazu klinicznego i wykonanych badań ostatecznie rozpoznano PCM IgG lambda o II stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*), o pośrednim ryzyku cytogenetycznym — t(4;14)(p16;q32), w III stadium zaawansowania według skali Durie-Salmona.

Włączono leczenie I linii według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Po dwóch cyklach leczenia (grudzień 2012–styczeń 2013) obserwowano progresję kliniczną pod postacią nasilenia dolegliwości bólowych odcinka lędźwiowego kręgosłupa wymagających podawania narkotycznych leków przeciwbólowych i dalszą anemizację. Włączono leczenie II linii według schematu VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), uzyskując po czterech cyklach (maj 2013 r.) bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*). Pacjenta zakwalifikowano do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

W wyniku przeszczepienia (21 lipca 2013 r.) uzyskano całkowitą remisję (CR). W ramach leczenia konsolidującego po auto-HSCT podano dodatkowo dwa cykle VCD (listopad–grudzień 2013 r.). Obecnie pacjent w CR pozostaje pod opieką poradni hematologicznej — ostatnia wizyta w grudniu 2014 roku.

Dyskusja

W 2011 roku Karlin i wsp. [1] opublikowali analizę kliniczną chorych z PCM i t(4;14). W chwili rozpoznania u 50% ze 102 analizowanych chorych stwierdzano wysokie stężenie β_2 -mikroglobuliny, częstszą obecność białka monoklonalnego klasy IgA (46%), współistnienie del(13) (90%) i del(17) (25%), III stopień zaawansowania według ISS (34%). Odsetek odpowiedzi na leczenie I linii (VAD [winkrystyna, adriblastyna, deksametazon] — 33 chorych, PAD (bortezomib, adriblastyna, deksametazon) — 13 chorych, talidomid, deksametazon [TD] — 10 chorych) i wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT nie różnił się w porównaniu z chorymi bez t(4;14). Wysoki odsetek CR i VGPR po leczeniu nie korelował jednak z dłuższym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*). Czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby w tej grupie wynosił 9,9 miesiąca, a nawroty charakteryzowały się wyjątkowo agresywnym przebiegiem z obrazem wtórnej białaczki plazmatycznokomórkowej, ostrą niewydolnością nerek, powstawaniem pozaszpikowych ognisk choroby i opornością na leczenie [1].

Poprawę wyników leczenia w grupie chorych z t(4;14), wydłużenie OS, a — według niektórych autorów — nawet zniesienie niekorzystnego wpływu na rokowanie obserwowano po wprowadzeniu do leczenia schematów I linii opartej na bortezomibie [2].

Bortezomib jest pierwszym zarejestrowanym w terapii PCM lekiem należącym do klasy inhibitorów proteasomu. Mechanizm działania bortezomibu obejmuje silne i odwracalne blokowanie aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 26S prowadzące do zahamowania degradacji różnych białek w komórce. W przypadku terapii PCM jednym z istotniejszych efektów bortezomibu jest prawdopodobnie zahamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB , *nuclear transcription factor κB*) wskutek zablokowania degradacji jego inhibitora κB (I- κB) [3].

Podstawą wprowadzenia bortezomibu do standardu leczenia były wyniki badania VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*), które służyło porównaniu skuteczności leczenia według schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) z terapią zgodnie ze schematem MPT (melfalan, prednizon, talidomid) w I linii u chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT. Wstępne analizy wykazały wówczas istotnie wyższy odsetek odpowiedzi, OS i wyższy odsetek CR w grupie leczonej według schematu VMP — niezależnie od istniejącego ryzyka cytogenetycznego, w tym t(4;14) [4]. Aktualizacja wyników tego badania po 5 latach potwierdza utrzymujące się znaczne (31%) obniżenie ryzyka zgonu w grupie leczonej według schematu VMP. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa stosowania tego schematu nie dowiodła zwiększonego ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów [5].

W końcowym raporcie randomizowanego badania połączonych grup nordyckiej HOVON (*Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland*) i niemieckiej DSMM (*Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom*) porównywano skuteczność leczenia indukującego zgodnie ze schematem PAD w porównaniu ze schematem VAD i leczenia podtrzymującego, odpowiednio: bortezomibem w porównaniu z talidomidem po auto-HSCT (pojedynczym — HOVON lub podwójnym — DSMM). Trzyletnie OS chorych z t(4;14) leczonych według schematu PAD wynosiło 66% w porównaniu z 44% leczonych według schematu VAD. Ponadto, w grupie niemieckiej, wśród chorych leczonych bortezomibem i poddanych tandemowemu przeszczepieniu 3-letnie OS u chorych z t(4;14) nie różniło się istotnie od OS chorych bez t(4;14) — 78% w porównaniu z 87%. Bortezomib był również mniej toksyczny w leczeniu podtrzymującym niż talidomid (odsetki wyłączenia z badania z powodu toksyczności: 9% v. 31%) [6, 7].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu grupy włoskiej, w którym chorych z nowo rozpoznany PCM poddano randomizacji do leczenia I linii we-

dlug schematu VTD w porównaniu z TD, a następnie do leczenia konsolidującego zgodnie ze schematem VTD w porównaniu z TD po tandemowym przeszczepieniu auto-HSCT. Trzyletnie PFS w grupie chorych leczonych bortezomibem z t(4;14) i bez niej nie różniło się istotnie (65% v. 61%), było natomiast zamiennie dłuższe niż u chorych leczonych według schematu TD (60% v. 48%) [8].

Analiza retrospektywna grupy francuskiej z zastosowaniem podobnego protokołu dotyczyła leczenia indukującego zgodnie ze schematem VTD, auto-HSCT i leczenia konsolidującego według tego schematu po auto-HSCT w porównaniu z brakiem leczenia konsolidującego po auto-HSCT. Autorzy wykazali, że zastosowanie konsolidacji zwiększa odsetek CR (52% v. 30%), zmniejsza odsetek nawrotów (21% v. 45%) i wydłuża przewidywany 4-letni czas przeżycia (91% v. 84%) [9].

Podsumowanie

Przedstawiony opis przypadku i aktualny przegląd piśmiennictwa potwierdzają skuteczność leczenia skojarzonego z bortezomibem u chorych z obecnością t(4;14). Intensyfikacja terapii za pomocą auto-HSCT i leczenia konsolidującego bortezomibem po przeszczepieniu wydaje się skuteczną strategią postępowania w tej szczególnej grupie chorych [10].

Piśmiennictwo

1. Karlin L., Soulier J., Chandesris O. i wsp. Clinical and biological features of t(4;14) multiple myeloma: a prospective study. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52: 238–246.
2. Bergsagel P.L., Mateos M.V., Gutierrez N.C., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood* 2013; 121: 884–892.
3. Jamrozik K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy. *Hematologia* 2011; 2: 116–130.
4. Richardson P., Schlag R., Khuageva N. i wsp. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. *Br. J. Haematol.* 2011; 153: 212–221.
5. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 448–455.
6. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. i wsp. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014; 99: 148–154.

7. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2946–2955.
8. 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.
9. Leleu X., Fouquet G., Hebraud B. i wsp. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 2242–2244.
10. McCarthy P.L., Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013; 2013: 496–503.