

Pomalidomid w skojarzeniu z klarytromycyną i deksametazonem w podwójnie opornym szpiczaku plazmocytowym — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Pomalidomide in combination with clarithromycin and dexamethasone for double refractory plasma cell myeloma — a case report and review of literature

Agnieszka Szeremet, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Niniejszy artykuł stanowi skróconą wersję pracy: Szeremet A., Wróbel T., Pomalidomid w skojarzeniu z klarytromycyną i deksametazonem w podwójnie opornym szpiczaku plazmocytowym — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Hematologia* 2016; 7: 250–256

Streszczenie

Pomalidomid jest nowym lekiem immunomodulującym stosowanym w terapii szpiczaka plazmocytoowego (PCM) w postaciach opornych i nawrotowych. Poniżej przedstawiono przypadek chorej na PCM, odpornej na bortezomib i lenalidomid, leczonej pomalidomidem w skojarzeniu z klarytromycyną i deksametazonem.

Słowa kluczowe: oporny szpiczak plazmocytowy, pomalidomid

Hematologia 2017; 8, supl. A: A7–A10

Abstract

Pomalidomide is a new immunomodulatory drug used for treatment of plasma cell myeloma (PCM). In this paper, we describe a case report of a woman with PCM who was double refractory to bortezomib and lenalidomide, and was subsequently treated with pomalidomide with clarithromycin and dexamethasone.

Key words: refractory plasma cell myeloma, pomalidomide

Hematologia 2017; 8, supl. A: A7–A10

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) stanowi 10–15% nowotworów hematologicznych. Wprowadzenie do terapii leków immu-

nomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*), takich jak talidomid, lenalidomid, pomalidomid (POM, *pomalidomide*), oraz inhibitorów proteasomu (PI, *proteasome inhibitors*) — bortezomibu i karfilzomibu (CAR, *carfilzomib*), znacznie

Adres do korespondencji: Agnieszka Szeremet, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel. 71 784 25 76, faks 71 327 09 63, e-mail: agnieszka.szeremet@wp.pl

poprawiło rokowania u chorych na PCM. W nowo rozpoznanym PCM w pierwszej linii leczenia stosuje się schematy chemioterapii zawierające bortezomib. Lenalidomid (LEN) jest lekiem często stosowanym u pacjentów opornych na PI i/lub z towarzyszącą polineuropatią. Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter PCM obecnie coraz większym wyzwaniem jest leczenie chorych opornych zarówno na PI, jak i IMiD (DRMM, *double refractory multiple myeloma*). W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki z DRMM, która w długoletnim okresie choroby nabyła lekooporność na standardowe leki stosowane w przebiegu PCM.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 62 lat, z rozpoznaniem w 36. roku życia PCM klasy IgA typu kappa w stadium klinicznym IIIA według klasyfikacji Durie i Salmona, będąca pod opieką przyklinicznej poradni hematologicznej, została przyjęta do kliniki w czerwcu 2014 roku z powodu kolejnej progresji choroby. W dotychczasowym leczeniu chora w latach 1989–1990 otrzymała 6 cykli VMBCP (winkrysytna, melfalan, karmustyna, cyklofosfamid, prednizon), a następnie przez 2 lata stosowano u niej monoterapię melfalanem. W maju 1992 roku pacjentka wyjechała do Włoch, gdzie ze względu na młody wiek poddano ją przeszczepieniu allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od brata. Po allo-HSCT uzyskano 15-letnią remisję choroby. W 2007 roku nastąpił nawrót PCM, zastosowano wówczas talidomid z deksametazonem. Po 3 latach leczenia obserwowano wystąpienie polineuropatii czuciowej 3. stopnia, która była przyczyną zmiany terapii na schemat LEN-Dex (lenalidomid, deksametazon); chora otrzymała 39 cykli. Przed przyjęciem do szpitala występowały u niej postępujące osłabienie, narastające bóle kostne, z incydentem nagłego bólu w okolicy lędźwiowej kręgosłupa oraz żeber. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość normocytarną, normochromiczną 2. stopnia oraz małopłytkowość 2. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Wykluczono hemolizę, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedobór żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 jako przyczyny występującej niedokrwistości. W badaniach biochemicznych obserwowano wzrost stężenia kreatyniny do 2,6 mg/dl, hiperkalcemię, hiperfosfatemię, hiperproteinemię wynoszącą 105 g/l, podwyższone do 25,9 mg/l stężenie β_2 -mikroglobuliny, przyspieszony do 112 mm/h odczyn opadania krwinek

czerwonych, przy prawidłowych parametrach stanu zapalnego i krzepnięcia. W badaniu immunofiksacji surowicy wykazano obecność białka monoklonalnego klasy IgA typu kappa we frakcji α_2 globulin w stężeniu 58,9 g/l. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chain*) typu kappa wynosiło 751 mg/l, a FLC typu lambda — 0,99 mg/l. Stosunek FLC kappa/lambda wyniósł 755. Rozpoznano progresję PCM według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Working Group*). W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe oraz dyskopatyczne z obecnością wypuklin typu *bulging disc* na poziomach L3/L4, L4/L5 i L5/S1 uciskających worek oponowy, bez cech kompresyjnego złamania kręgow, nie uwidoczniono także ognisk osteolizy. Ze względu na ciężki stan pacjentki nie poszerzono wówczas diagnostyki o badanie MRI całego ciała, badania cytogenetyczne i trepanobiopsję.

Poza leczeniem objawowym zdecydowano o rozpoczęciu kolejnej chemioterapii (bortezomib, adriamycyna, deksametazon). Uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę parametrów funkcji nerek oraz stabilizację choroby. Kontynuację leczenia według schematu Vd (bortezomib, deksametazon) zaplanowano w trybie ambulatoryjnym. Pacjentka otrzymała 2 cykle Vd, po których obserwowano progresję choroby.

Od sierpnia 2014 roku rozpoczęto terapię za pomocą POM w połączeniu z małymi dawkami deksametazonu (Pd), a częściową remisję choroby (PR, *partial response*) uzyskano po 2. cyklu leczenia. W kolejnych miesiącach stosowania Pd 2-krotnie wystąpiło zapalenie płuc 2. stopnia według WHO, co skutkowało czasowym przerwaniem terapii. Następnie obserwowano progresję choroby. Od marca 2015 roku, w celu zwiększenia skuteczności leczenia, do schematu Pd dołączono klarytromycynę (ClPd). Ze względu na niedokrwistość 3. stopnia oraz neutropenię 3. stopnia według WHO pacjentka okresowo wymagała substytucji koncentratu krwinek czerwonych oraz stosowania czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów. Częściowa odpowiedź na leczenie według schematu ClPd utrzymywała się przez 6 miesięcy. We wrześniu 2015 roku stwierdzono progresję choroby, miesiąc później pacjentka zmarła.

Dyskusja

Mimo postępu w terapii PCM ogromnym wyzwaniem pozostaje leczenie pacjentów w kolej-

ných nawrotach choroby, szczególnie w przypadku wystąpienia oporności na IMiD i PI. Kumar i wsp. [1] przeprowadzili analizę przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u 286 pacjentów z DRMM. W analizowanej grupie mediana EFS wynosiła 5 miesięcy, mediana OS — 9 miesięcy, jedynie 24% chorych osiągnęło co najmniej PR na kolejną linię leczenia. Powyższą analizę zaktualizowali w 2016 roku Usmani i wsp. [2], uwzględniając pacjentów z DRMM leczonych za pomocą CAR i POM. Badaniem objęto 662 chorych; mediana OS wyniosła 8 miesięcy.

Na wybór leczenia w grupie pacjentów z DRMM wpływają ich stan ogólny, obecność chorób współistniejących, skuteczność i tolerancja dotychczas stosowanego leczenia oraz dostęp do nowych leków. U pacjentów z DRMM liczne, wcześniejsze linie leczenia istotnie wpływają na obniżoną rezerwę szpikową i większą tendencję do występowania pancytopenii. Dlatego przy wyborze kolejnej terapii trzeba wziąć pod uwagę jej ewentualny potencjał mielosupresyjny.

Opcją terapeutyczną w grupie pacjentów z DRMM jest zastosowanie między innymi POM — IMiD o silnym działaniu przeciwproliferacyjnym i proapoptycznym. Do immunologicznych efektów POM należą zwiększona aktywacja i proliferacja komórek immunologicznych, w tym limfocytów T, komórek naturalnej cytotoksyczności i dendrytycznych, hamowanie proliferacji i funkcji regulatorowych limfocytów T oraz zwiększenie produkcji cytokin immunostymulujących (interferonu γ , interleukiny 2 [IL-2]). Aktywność przeciwszpizakowa POM wiąże się także z modulacją ekspresji genów w klonalnych plazmocytach [3–6]. Pomalidomid indukuje apoptozę zmienionych nowotworowo plazmocytów, aktywując kaspazę 8, oraz hamuje resorpcję tkanki kostnej zależną od osteoklastów poprzez obniżenie aktywacji szklaku czynnika jądowego κ B [7, 8]. Dotychczas opublikowano wyniki badań z zastosowaniem POM w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z deksametazonem, cyklofosfamidem, karfilzomibem (CAR), bortezomibem, klarytromycyną oraz liposomalną doksorubicyną.

Szansę na poprawę wyników leczenia można uzyskać, dodając Cla do schematu terapii Pd (ClaPd) [9, 10]. Badaniem objęto 114 osób; mediany OS i PFS wynosiły, odpowiednio, 19 i 8,6 miesiąca. Całkowity odsetek odpowiedzi wśród pacjentów z DRMM uzyskało 56%, w tym u 5% były to odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*), u 12% bardzo dobre odpowiedzi częściowe (VGPR, *very*

good partial response), a u 39% PR. W publikacjach dotyczących skuteczności schematu ClaPd nie badano dotychczas mechanizmu działania i wpływu Cla na POM. Zagadnienie to analizowano w poprzednich badaniach, w których zastosowano talidomid i lenalidomid w połączeniu z Cla [11, 12].

Klarytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym i wykazuje działanie synergistyczne z IMiD poprzez zmniejszenie stężenia cytokin, między innymi: IL-1b, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 oraz czynnika martwicy nowotworów α . W badaniach *in vivo* wykazano również wpływ Cla na promowanie zjawiska autofagii i hamowanie angiogenezy w komórkach nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że ClaPd jest terapią niestandardową u chorych na PCM. Aktywność schematów zawierających Cla opisano w publikacjach przytoczonych wyżej, ale ich nie zweryfikowano w randomizowanych badaniach III fazy.

W prezentowanym przypadku klinicznym podczas kilkumiesięcznego leczenia według schematu Pd 2-krotnie wystąpiło zapalenie płuc, które skutkowało czasowym zaprzestaniem leczenia. Po dołączeniu Cla tolerancja terapii była dobra, nie obserwowano infekcji, co pozwoliło kontynuować chemioterapię. Pacjentka zachorowała na PCM w wieku 36 lat, okres choroby wyniósł 26 lat, a schemat ClaPd był 9. linią leczenia. W okresie choroby obserwowano jej oporność zarówno po PI, jak i IMiD. Przeżycie wolne od progresji podczas leczenia według schematu Pd wyniosło 7 miesięcy. Po stwierdzeniu progresji choroby, w celu zwiększenia skuteczności terapii, dołączono Cla (ClaPd), wówczas chora uzyskała PR, a PFS zwiększyło się o kolejne 6 miesięcy.

Na uwagę zasługuje także inna terapia trójklewkowa, w której poza POM i deksametazonem stosowano liposomalną doksorubicynę (PLD) [13]. Niestety, jest to terapia obciążona dużą toksycznością, przy medianie PFS wynoszącej 5,3 miesiąca, a więc dłuższej o nieco ponad miesiąc od mediany PFS w badaniu MM-003, a krótszej o ponad 3 miesiące od mediany PFS w przypadku stosowania schematu ClaPd. Czterdziestu spośród 47 pacjentów (85%) ze względu na działania niepożądane 3.–5. stopnia według WHO zaprzestało udziału w badaniu klinicznym.

Niezwykle obiecujące wydają się wyniki badań klinicznych, w których zastosowano CAR z POM i deksametazonem (CAR-POM-d) [14, 15]. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskało 70% pacjentów, w tym 27% — VGPR. Mediana PFS wynosiła 9,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo rocznego OS obserwowano u 90% pacjentów. Wysoka skuteczność leczenia nie wiązała się ze wzrostem toksyczności.

Podsumowanie

Mimo znaczącego rozwoju terapii u pacjentów z DRMM leczenie kolejnych nawrotów pozostaje ogromnym wyzwaniem. Obecnie dysponujemy nowymi lekami o różnych mechanizmach działania, tj. IMiD, IP, inhibitorami deacetylazy histonowej czy przeciwciałami monoklonalnymi. Pomalidomid stanowi jedną z opcji terapeutycznych. Biorąc pod uwagę fakt, że lek ten jest zwykle stosowany u pacjentów po wielu liniach leczenia, wybór schematu trójkowego powinien zależeć od sytuacji klinicznej pacjenta (potencjalna toksyczność leczenia, infekcje). Obiecującym schematem wydaje się połączenie POM z deksametazonem i Clā, dzięki zwiększonej skuteczności leczenia przy akceptowalnej toksyczności.

Piśmiennictwo

1. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. i wsp. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012; 26: 149–157.
2. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. i wsp. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 3 prior lines therapy including proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist* 2016; 21: 1355–1361.
3. Escobet-Lozach L., Lin I-L., Jensen-Pergakes K. i wsp. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res.* 2009; 69: 7347–7356.
4. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. i wsp. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 746–755.
5. Li S., Pal R., Monaghan S.A. i wsp. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. *Blood* 2011; 117: 5157–5165.
6. Terpos E., Dimopoulos M.A., Sezer O. i wsp. The effect of novel antimyeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 1875–1884.
7. Anderson G., Gries M., Kurihara N. i wsp. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood* 2006; 107: 3098–3105.
8. Munemasa S., Sakai A., Kuroda Y. i wsp. Osteoprogenitor differentiation is not affected by immunomodulatory thalidomide analogs but is promoted by low bortezomib concentration, while both agents suppress osteoclast differentiation. *Int. J. Oncol.* 2008; 33: 129–136.
9. Mark T.M., Boyer A., Yadlapati S. i wsp. Clapd (clarithromycin, pomalidomide, dexamethasone) therapy in relapsed or refractory multiple myeloma overcomes negative prognostic impact of adverse cytogenetics and prior resistance to lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2015; 126: 4232.
10. Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. i wsp. Clapd (clarithromycin/[Biaxin®], pomalidomide, dexamethasone). Therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Oral presented at: 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2012, December 8–11. Atlanta, USA.
11. Morris T.C.M., Kettle P.J., Hull D.R. i wsp. Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed/refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 349–354.
12. Ghosh N., Tucker N., Zahurak M. i wsp. Clarithromycin overcomes resistance to lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: E116–E120.
13. Berenson J., Stampleman L., Bessudo A. i wsp. A phase 1/2 trial of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. Proceedings of the 56th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) 2014, December 6–9. San Francisco, USA. Abstract #4774.
14. Rosenbaum C.A., Kukreti V., Zonder J. i wsp. Phase 1b/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd) in patients with lenalidomide-exposed and/or refractory but proteasome inhibitors-naïve or -sensitive multiple myeloma: a multiple myeloma research consortium multi-center study [abstract]. Proceedings of the 56th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) 2014, December 6–9. San Francisco, USA. Abstract #2109.
15. Shah J.J., Standtmauer E.A., Abonour R. i wsp. A multi-center phase I/II trial of carfilzomib and pomalidomide with dexamethasone (Car-Pom-d) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [oral]. Oral presented at the 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013, December 7–10. New Orleans, USA.