

# Terapia pomalidomidem u pacjenta z 17-letnim wywiadem szpiczaka plazmocytoowego

## Pomalidomide therapy in a patient with a 17-year history of multiple myeloma

Artur Jurczyszyn<sup>1</sup>, Magdalena Olszewska-Szopa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Hematologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Wrocław, Polska

### Streszczenie

*W artykule opisano efekty leczenia pomalidomidem (POM) u pacjenta z wieloletnim wywiadem szpiczaka plazmocytoowego, po wielu liniach chemioterapii. Przytoczono dane z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa POM u pacjentów z oporną i nawrotową postacią tej choroby.*

**Słowa kluczowe:** szpiczak plazmocytowy, leczenie, pomalidomid

*Hematologia 2017; 8, supl. A: 1–3*

### Abstract

*The article is dedicated to pomalidomide efficacy in heavily pretreated patient with a long term history of plasma cell myeloma. We provide the data on effectiveness and safety in relapsed and refractory myeloma.*

**Key words:** plasma cell myeloma, treatment, pomalidomide

*Hematologia 2017; 8, supl. A: 1–3*

### Wprowadzenie

Pomalidomid (POM) to lek immunomodulujący (IMiD, *immunomodulatory drug*) — syntetyczna pochodna talidomidu. Podobnie jak inne leki z tej grupy ma postać doustną i charakteryzuje się wielotorowym mechanizmem działania. Bezpośrednio przeciwnowotworowo działa, indukując apoptozę poprzez szlak czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) i kaspazę 8. Hamuje adhezję komórek nowotworowych do komórek zrębu. Wzmacnia odpowiedź limfocytów Th1 i pobudza komórki naturalnej cytotosycyzności (NK, *natural killer*). Tłumi proliferację limfocytów T regulatorowych (Treg). Hamuje produkcję cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) i interleukiny 6 (IL-6). Ponadto hamuje różnicowanie się osteoklastów. Podobnie jak starsze IMiD działa antyangiogennie [1].

W 2013 roku POM zaaprobowwała amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w szpiczaku opornym i nawrotowym (RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*), kilka miesięcy później dopuszczono go w tym wskazaniu w Unii Europejskiej. W Polsce nie jest obecnie refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

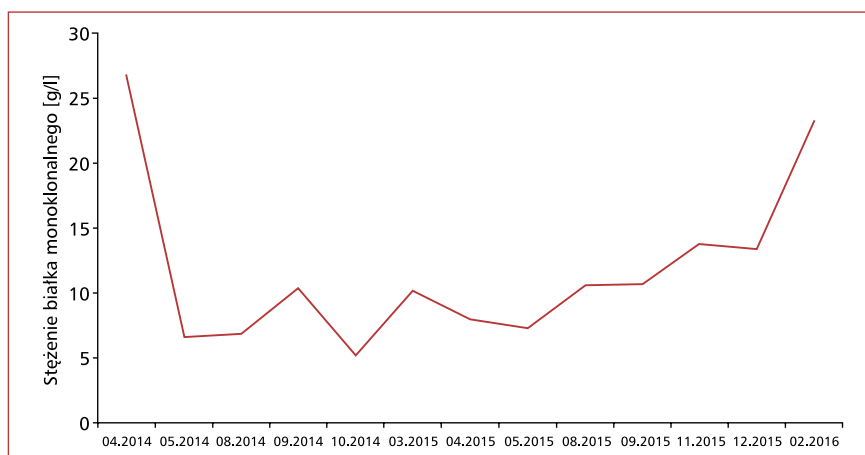
### Opis przypadku

W maju 1999 roku w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie u 48-letniego mężczyzny rozpoznano szpiczaka plazmocytoowego IgG kappa w stopniu I według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ISS, *International Staging System*) oraz o stopniu zaawansowania IA według Durie-Salmona. W wywiadzie odnotowano gorączkę reumatyczną i zapalenie stawów.

**Adres do korespondencji:** Artur Jurczyszyn, Katedra Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

W wykonanych przy rozpoznaniu badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie białka całkowitego — 85 g/l; w badaniu immunofiksacji krwi wykazano obecność białka monoklonalnego IgG kappa. W biopsji aspiracyjnej stwierdzono 23-procentowy naciek klonalnych plazmocytów. Nie wykazano odchyłań w morfologii ani osteolizy w badaniach radiologicznych układu kostnego. W leczeniu indukującym chory otrzymał 6 cykli VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), osiągając całkowitą remisję (CR) hematologiczną. Tandemowe autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), wykorzystując kondycjonowanie melfalanem w pełnych dawkach 200 mg/m<sup>2</sup>, przeprowadzono kolejno w grudniu 1999 roku oraz w maju 2000 roku, uzyskując CR. Od początku leczenia stosowano profilaktykę choroby kostnej kwasem pamidronowym w dawce 90 mg dożylnie co miesiąc przez 2 lata. Przez kolejne lata odbywały się regularne kontrole ambulatoryjne; pacjent pozostawał w CR. Wznowa choroby nastąpiła pod koniec 2005 roku. Wdrożono leczenie według schematu Thal-Dex (talidomid, deksametazon), które przerwano po 5 cyklach z powodu polineuropatii obwodowej związanej z talidomidem. Od czerwca 2006 roku podano 4 kursy VMBCP (winkrystyna, melfalan, karmustyna, cyklofosfamid, prednizon), jednak bez efektu terapeutycznego; obserwowano progresję choroby. W styczniu 2007 roku rozpoczęto leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu (Rev). Po podaniu 7 cykli Rev-Dex przerwano leczenie z powodu oporności na stosowane leki. W styczniu 2008 roku rozpoczęto terapię z wykorzystaniem bortezomibu, glikokortykosteroidów oraz pegylowanej postaci

doksorubicyny. Podano 2 cykle Vel-Caelyx-Dex w pełnych dawkach, uzyskując CR. Bortezomib pogłębił jednak polineuropatię obwodową. Przez kolejne lata chory był obserwowany w poradni hematologicznej. W maju 2011 roku podjęto próbę ponownej mobilizacji z wykorzystaniem cyklofosfamid, ale okazała się ona nieskuteczna. Wiosną 2012 roku doszło do kolejnego nawrotu choroby. Pacjenta zakwalifikowano do randomizowanego programu FOCUS: *carfizomib vs best supportive care* (trafił do grupy poddanej terapii wspomagającej). Po 4 kursach stosowania cyklofosfamid i Dex wycofał zgodę na udział w programie. W sierpniu 2012 roku otrzymał jeden cykl VMBCP, a następnie podano 1,5 kursu bortezomibu w zmniejszonej dawce ze względu na objawy ciężkiej polineuropatii. Uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*). Kolejna progresja choroby nastąpiła w lutym 2013 roku. Chorego leczono lenalidomidem oraz glikokortykosteroidami. Po podaniu 9 cykli Rev-Dex stwierdzono oporność na stosowane leczenie. Jesienią 2013 roku podano 5 cykli bendamustyny z prednizonem, uzyskując PR. Następnie przeprowadzono skutecznie mobilizację z wykorzystaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i pleriksaforu, uzyskując  $4,08 \times 10^6/\text{kg mc. CD34+}$ . W styczniu 2014 roku, gdy pacjenta przygotowywano do kolejnej procedury auto-HSCT, ponownie doszło do progresji choroby. W marcu 2014 roku podano 2 dawki karfilzomibu z glikokortykosteroidami, ale obserwowano nietolerancję karfilzomibu. W kwietniu 2014 roku chorego zakwalifikowano do leczenia POM. Od kwietnia 2014 roku do lutego 2016 r. pacjent otrzymał 19 cykli POM z Dex (ryc. 1); POM w dawce 4 mg



Rycina 1. Ocena stężenia białka M — 19 cykli POM-Dex (pomalidomid, deksametazon)

uzyskano nieodpłatnie od producenta. Terapia była dobrze tolerowana. Uzyskano bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR, *very-good partial remission*), a następnie stabilizację choroby.

W czerwcu 2015 roku u chorego zdiagnozowano dodatkowo raka gruczołu krokowego cT2bN0M0 — przebył radykalną radioterapię 70,2 Gy w 26 frakcjach z efektem CR. Po stwierdzeniu progresji choroby, od lutego 2016 rok do czerwca 2016 roku, chorego leczono daratumumabem w monoterapii, w dawce 16 mg/kg mc., początkowo z dobrą reakcją, ale po 5 miesiącach doszło do kolejnej progresji szpiczaka. Wówczas zdecydowano o zastosowaniu terapii paliatywnej w postaci postępowania wspomagającego. Chory zmarł we wrześniu 2016 roku, w wieku 65 lat, po 17 latach walki z chorobą.

### Dyskusja

Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo POM u chorych z RRMM. Dotychczas najlepiej zbadano synergistyczne skojarzenie POM z Dex. W badaniu III fazy MM-003 porównano skuteczność POM z małą dawką Dex w stosunku do dużych dawek DEX u pacjentów z RRMM. Badaniem objęto 455 chorych opornych na lenalidomid i bortezomib. Dołączenie POM wyraźnie wydłużało nie tylko czas do progresji choroby (PFS [*progression-free survival*]: 4 v. 1,9 mies.;  $p < 0.0001$ ), ale też całkowite przeżycie chorych (OS [*overall survival*]: 13.1 v. 8.1 mies.;  $p < 0,009$ ) [2].

Pomalidomid w połączeniu z DEX przełamuje negatywny wpływ obciążających czynników cytogenetycznych, takich jak del 17p oraz t(4;14), co wykazano w badaniach MM-003 [2] oraz IFM 2010-02 [3]. Natomiast główne działania niepożądane POM, spowodowane hamującym wpływem na szpik, to niedokrwistość, neutropenia oraz małopłytkowość. Ponadto najczęściej obserwuje się zmęczenie [1].

Badane są trójlekowe schematy z zastosowaniem POM. W badaniu I fazy skojarzono go z karfilzomibem oraz Dex (CPD [karfilzomib, pomalidomid, deksametazon]). Wszyscy chorzy wykazywali oporność na wcześniej stosowany lenalidomid. U połowy (16/32 osób) uzyskano co najmniej PR, a u 41% (13/32 osób) co najmniej stabilizację choroby [4]. Trwa badanie kliniczne III fazy (MM-007)

nad skutecznością połączenia POM z bortezomibem i Dex. Prowadzone są również badania nad schematami czterolekowymi z udziałem elotuzumabu.

Dowiedziano, że w przeciwieństwie do lenalidomidu dawki POM nie trzeba modyfikować u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek [5]. Co więcej, POM poprawia wyniki leczenia w tej grupie chorych [6, 7].

### Podsumowanie

Pomalidomid to lek o dobrym profilu bezpieczeństwa, który w skojarzeniu z glikokortykosteroidami przynosi korzyści pacjentom z RRMM. Pozytywne efekty terapii obserwuje się również w grupach pacjentów z negatywnymi czynnikami cytogenetycznymi i niewydolnością nerek. Połączenia POM z 2 lub nawet 3 lekami wymagają dalszych badań, ale uzyskane dotychczas wyniki są zachęcające.

### Piśmiennictwo

1. Lacy M.Q., McCurdy A.R. Pomalidomide. *Blood* 2013; 122: 2305–2309.
2. Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Song K.W. i wsp. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* 2015; 100: 11327–11333.
3. Leleu X., Karlin L., Macro M. i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood* 2015; 125: 1411–1417.
4. Shah J.J., Stadtmayer E.A., Abonour R. i wsp. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood* 2015; 126: 2284–2290.
5. Matous J., Siegel D., Lonial S. i wsp. MM-008: a phase 1 trial evaluating pharmacokinetics and tolerability of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory and refractory multiple myeloma and renal impairment. *Blood* 2014; 124: 4730.
6. Weisel K.C., Dimopoulos M.A., Moreau P. i wsp. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016; 101: 872–878.
7. Maciocia N., Melville A., Cheesman S. i wsp. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br. J. Haematol.* 2017; 176: 908–917.