

Postępy w leczeniu szpiczaka mnogiego w roku 2012

Progress in treatment of multiple myeloma in year 2012

dr n. med. Artur Jurczyszyn¹, lek. med. Anna Engel²

*¹ Oddział Kliniczny, Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki*

*² Oddział Elektrokardiologii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jacek Lelakowski*



STRESZCZENIE

Szpiczak mnogi (MM, *multiple myeloma*) nadal jest uznawany za rozrostową nieuleczalną chorobę nowotworową. W roku 2012 opublikowano ok. 100 artykułów pokazujących postępy w jego leczeniu. W badaniach podstawowych zwrócono uwagę na znaczenie istnienia cereblonu – białka, którego wrażliwość na leki immunomodulujące decyduje o skuteczności terapii. Do leczenia w Stanach Zjednoczonych zatwierdzono dwa leki: karfilzomib oraz pomalidomid. Powodują one mniej działań ubocznych oraz wydłużają czas przeżycia w porównaniu z lekami pierwszej generacji. W USA zostały zarejestrowane jako leki drugiej i trzeciej linii u pacjentów z opornym/nawrotowym MM.

SŁOWA KLUCZOWE: szpiczak, lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is still considered as incurable proliferative disease. In 2012 almost 100 articles were published showing progress in the treatment of this disease. The importance of further research on cereblon was reported. Cereblon is protein which sensitivity to the immunomodulatory drugs determines the effectiveness of treatment. In the United States of America two new drugs were approved for treatment of MM: carfilzomib and pomalidomide. They exhibit fewer side effects and longer survival rate than the first generation drugs. In the United States were registered as drugs of second and third lines of treatment in patients with refractory or progressed MM.

KEY WORDS: multiple myeloma, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, MM) jest nadal nieuleczalną chorobą rozrostową wywodzącą się z plazmocytów, które powstają z limfocytów B i wg klasyfikacji WHO z 2008 r. jest zaliczany do chłoniaków nieziarnicznych. W ciągu ostatnich kilkunastu lat, dzięki wprowadzeniu nowych leków ukierunkowanych na komórki szpiczaka oraz komórki podścieliska szpiku, długość i jakość życia pacjentów znacząco się poprawiły. Obecnie średnie przeżycie wynosi ok. 10 lat i jego wydłużenie nadal jest możliwe. Dzieje się tak w sytuacji, gdy nowe leki są stosowane w pierwszej linii leczenia. Rok 2012 przyniósł wiele nowości w terapii szpiczaka mnogiego. W prasie ukazało się ok. 100 artykułów wnoszących istotne informacje na temat terapii pacjentów. Do nowoczesnego leczenia w Stanach Zjednoczonych wprowadzono dwa nowe leki: karfilzomib oraz pomalidomid [1].

Karfilzomib (Kyprolis) [2] jest tetrapeptydem epoksyketonowym związanym z epoksymycyną mającym dużą aktywność jako inhibitor proteasomu (druga generacja inhibitorów proteasomu). W odróżnieniu od bortezomibu (VELCADE) jest inhibitorem nieodwracalnym, o wysokiej selektywności oraz chymotrypsynopodobnej aktywności. Wykazano, iż jego działanie apoptotyczne opiera się na aktywacji szlaku wewnętrznego i zewnętrznego apoptozy. Bezpośrednie porównanie bortezomibu z karfilzomibem wypada na korzyść tego drugiego: istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejsza on żywotność komórek w liniach komórkowych: ANBL-6, KAS-6/1, H929 oraz RPMI 8226 (większa wrażliwość leku na komórki MM). Dodatkowo karfilzomib wykazuje aktywność w innych schorzeniach rozrostowych: hamuje proliferację oraz indukuje apoptozę u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, ostrą białaczką szpikową i chłoniakiem nieziarnicznym z rozlanych limfocytów. Trwają badania w tych ostatnich jednostkach chorobowych. Aktualny stan wiedzy pozwala stwierdzić, iż jest to bardzo dobra alternatywa dla bortezomibu u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego jako leczenie drugiej lub trzeciej linii. Efekty uboczne stosowania karfilzomibu występują rzadziej niż w przypadku pierwszej generacji inhibitorów proteasomu. Najczęściej są to: osłabienie, nudności, anemia, trombocytopenia oraz obwodowa neuropatia (ból, mrowienie, zaburzenia czucia w kończynach). Terapia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem (Revlimid) oraz z deksametazonem u 61% badanych powoduje całkowitą remisję hematologiczną (CR) po 8 cyklach. Częściowa odpowiedź uzyskiwana jest u prawie 100% pacjentów. Podczas badań klinicznych powyższą terapię otrzymywali pacjenci, u których doszło do progresji bądź do nawrotu choroby, z klirensiem kreatyniny powyżej 50 ml/min oraz stężeniem kreatyniny poniżej 2 g/dl. Protokół chemioterapii składał się z od 1 cyklu do 8 cykli.

Karfilzomib w dawce 36 mg/m² podawano w dniach 1.–2., 8.–9. oraz 15.–16., lenalidomid w dawce 25 mg w dniach 1.–21., a deksametazon 40 mg/tydzień w cyklach 1.–4. oraz w dawce 20 mg/tydzień w cyklach 5.–8. Terapia podtrzymująca dla cykli 9.–24. polegała na podawaniu karfilzomibu w dniach 1.–2. i 15.–16. oraz wszystkich trzech leków w ostatniej najlepiej tolerowanej dawce. W cyklach powyżej 25. lenalidomid podawano w najlepiej tolerowanej dawce.

Wyniki powyższego badania klinicznego zrodziły pytania: Czy warto zmienić leczenie pierwszej linii szpiczaka mnogiego? Czy pacjenci odniosą widoczną korzyść, gdy zastosowanym lekiem zamiast bortezomibu będzie karfilzomib w terapii skojarzonej z lenalidomidem oraz deksametazonem?

Opublikowane dane pierwszej/drugiej fazy badania klinicznego w roku 2012 pokazują, iż wyniki są optymistyczne i bardzo obiecujące [3]. Do leczenia włączono pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim, spełniających następujące kryteria: klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy < 2 g/dl, liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. Z badania wyłączono pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi oraz pacjentów z innymi dyskracjami plazmocytarnymi (np. zespołem POEMS, makroglobulinemią Waldenströma, białaczką plazmocytarną). Na przeprowadzenie badania zgodę wyraziła Agencja ds. Rejestracji Leków w USA (FDA), ona też je koordynowała. W badaniu udział wzięło 53 pacjentów: zostali oni przydzieleni do trzech grup otrzymujących karfilzomib: w pierwszej – w dawce 20 mg/m², w drugiej – w dawce 27 mg/m², w trzeciej – w dawce 36 mg/m². Lek ten podawano dożylnie w dniach 1., 2., 8., 9., 15. oraz 16. 28-dniowego cyklu. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano doustnie przez pierwsze 21 dni cyklu, deksametazon podawano również doustnie, w dawce 40 mg/cykl (1.–4. cykl) oraz w dawce 20 mg/cykl (5.–8. cykl). Wyniki badania okazały się wyśmienite i bardzo obiecujące: odpowiedź na leczenie była natychmiastowa, a poprawa wyników terapii jest widoczna w kontynuacji leczenia. Pod koniec pierwszego cyklu średnie stężenie białka M zostało zredukowane o blisko 67% wobec wyjściowego poziomu, a po drugim cyklu o 81%. Kontynuowanie terapii prowadzi do prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie. 78% pacjentów, którzy otrzymali 8 cykli chemioterapii, miało prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, w tym 48% z nich całkowitą. Ze względu na równoległe stosowanie trzech potencjalnie wysoko obciążonych powikłaniami leków terapia skojarzona karfilzomibem, lenalidomidem oraz deksametazonem obciążona była efektami ubocznymi leków, głównie: hiperglikemią (72%), trombocytopenią (68%), anemią (60%), obrzękiem (46%), hipofosfatemią (45%) oraz osłabieniem (45%). Mimo wspomnianych działań ubocznych połączenie tych

leków było przez pacjentów dość dobrze tolerowane. Badanie wykazało, iż u leczonych karfilzomibem w dawce 36 mg/m² nastąpiła szybsza i trwalsza remisja. Oczywiście do tych wyników należy jeszcze podchodzić ostrożnie z uwagi na dość krótki okres obserwacji.

Kolejnym lekiem zaaprobowanym przez FDA do leczenia szpiczaka mnogiego jest pomalidomid (POMALYST) [4]. Został on zarejestrowany do użycia u pacjentów, którzy mimo zastosowania przynajmniej dwóch różnych terapii (łącznie z lenalidomidem i bortezomibem) nie odpowiedzieli na leczenie bądź u których doszło do progresji. Pomalidomid jest doustnym lekiem z grupy immunomodulatorów (wcześniej zarejestrowano do leczenia talidomid oraz lenalidomid) i jest inhibitorem TNF- α . Wykazuje większą aktywność, dlatego jest skuteczniejszy w mniejszej dawce: pomalidomid 4 mg w porównaniu z 25 mg lenalidomidu oraz 800 mg talidomidu. Badania kliniczne wykazały, iż pomalidomid jest silniejszy niż talidomid i lenalidomid oraz powoduje mniej działań ubocznych. Zaliczamy do nich: obwodową polineuropatię, supresję szpiku kostnego, neutropenię, trombocytopenię, zaburzenia zatorowo-zakrzepowe, gorączkę, zmęczenie, osłabienie, zaburzenia jelitowe, infekcje górnych dróg oddechowych oraz ból pleców [5]. Pacjenci zakwalifikowani do 2. fazy badania klinicznego z pomalidomidem spełniali następujące kryteria włączenia: brak odpowiedzi na przynajmniej dwa typy terapii, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$, liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min. Wykazano skuteczność terapii opartej na cyklu 28-dniowym z 21 dniami doustnego przyjmowania przez pacjenta pomalidomidu w dawce 4 mg oraz deksametazonu doustnie w dawce jednorazowej 40 mg/tydzień. Wyniki badania klinicznego są zadowalające: u 34% pacjentów stwierdzono przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie pomalidomidem w połączeniu z deksametazonem. Mediana odpowiedzi na leczenie (OS) wyniosła 16,9 miesiąca [4]. Rok 2012 przyniósł także odkrycie znaczenia cereblonu – białka, które zakodowane jest na chromosomie 3. genem *CRBN* [6]. Białko to jest głównym celem leków immunomodulujących, takich jak talidomid, lenalidomid oraz pomalidomid. Zmniejszenie ilości/stężenia tego białka poprzez łączenie się z wyżej wymienionymi chemioterapeutykami zmniejsza cytotoksyczność komórek szpiczaka. Wykazano, iż u niektórych pacjentów występuje

oporność białka na leki supresyjne, a w konsekwencji dochodzi do progresji choroby. Jest to niewątpliwie ważne odkrycie, które pomoże lepiej zrozumieć mechanizmy patologicznego rozrostu komórek szpiczaka, ale równocześnie nakierowuje na stosowanie leków celowanych.

Nowe leki: pomalidomid oraz karfilzomib, wydają się przełomowe w leczeniu szpiczaka mnogiego. Stwarzają dobrą alternatywę dla pacjentów z progresją choroby oraz w leczeniu pierwszej linii. Dotychczas nie przeprowadzono badania w oparciu o oba leki podawane równocześnie. Być może takie połączenie będzie następnym dużym krokiem w leczeniu tej nieuleczalnej choroby.

Wyniki badań klinicznych opublikowane w 2012 r. stawiają przed lekarzami klinicystami jeszcze jedno pytanie. Obecnie standardowe leczenie pierwszej linii w Stanach Zjednoczonych polega na podaniu przynajmniej 4 cykli terapii: lenalidomid + bortezomib + deksametazon, a następnie przy całkowitej remisji wykonanie u pacjenta autoprzeszczepienia szpiku kostnego. Przeprowadzone badania kliniczne sugerują, iż przy całkowitej remisji hematologicznej odłożenie w czasie przeszczepienia szpiku nie zmieni czasu przeżycia. Zaproponowano, aby odroczyć autoprzeszczepienie u pacjentów, którzy dobrze odpowiedzieli na wstępną terapię [7, 8].

Standardowe leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce oparte jest na terapii: talidomid + cyklofosfamid + deksametazon (CTD) z następną wysoko dozowaną chemioterapią wspomaganą transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (HDT + PBSCT) [9].

Postępy w leczeniu MM rodzą kolejne pytanie: jaka jest przeżywalność przy aktualnym stanie wiedzy? Odpowiedź, jak w przypadku każdego pacjenta onkologicznego, nie jest jasna. Przeżywalność zależy od takich czynników, jak: podłoże genetyczne choroby, stadium zaawansowania w momencie diagnozy, wiek, odpowiedź na leczenie pierwszej linii, leki stosowane podczas chemioterapii, obecność chorób towarzyszących [10].

Obecnie przeżywalność przy wczesnym rozpoznaniu, z dobrą odpowiedzią na leczenie mierzona jest w latach, a nie w miesiącach. Dlatego ma sens wprowadzanie do leczenia nowszych, skuteczniejszych leków. Miejmy nadzieję, że do podobnych wniosków dojdą urzędnicy pracujący w Narodowym Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwie Zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Shilane J.: The top Myeloma research of 2012 [online: <http://www.myelomabeacon.com>].
2. Kuhn D.J., Chen Q., Voorhees P.M. et al.: Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(9): 3281-3290.
3. Jakubowiak A., Dytfeld D., Griffith K.A. et al.: A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(9): 1801-1809.

4. Leleu X., Attal M., Arnulf B. et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood* 2013; 121(11): 1968-1975.
5. Chustecka Z., Mulcahy N.: FDA approved pomalidomide for multiple myeloma [online: http://www.medscape.com/viewarticle/779048_print].
6. Andhavarapu S., Roy V.: Immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(1): 69-82.
7. Fermand J.P., Ravaud P., Chevret S. et al.: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicentre sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92(9): 3131-3136.
8. Kumar S.K., Lacy M.Q., Diapenzieri A. et al.: Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer* 2012; 118(6): 1585-1592.
9. Jurczyszyn A., Skotnicki A.B.: Zasady leczenia szpiczaka mnogiego w oparciu o zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2011. W: Szpiczak mnogi, wybrane zagadnienia. Tom II. Wyd. I. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011.
10. Rajkumar S.V.: Understanding prognosis in multiple myeloma [online: <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/03/01/understanding-prognosis-in-multiple-myeloma/>].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Artur Jurczyszyn
Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl
tel./fax: (12) 424-74-26