

Lenalidomid u relabovaného a refraktérneho mnohopočetného myelómu: vhodnosť a benefity dlhodobej liečby

M. Zago · K. Oehrlein · C. Rendl · L. Kanz · K. Weisel (*) Department of Oncology, Hematology, Immunology, Rheumatology and Pulmonology, University Hospital of Tuebingen, Tuebingen, Germany e-mail: katja.weisel@med.uni-tuebingen.de

Stratégia pokračujúcej liečby bola vždy dôležitým cieľom liečby mnohopočetného myelómu (MM), limitoval ju však toxický profil liekov ako toxicita kostnej drene u alkylačných látok a neurotoxicita u nových liekov talidomid a bortezomib. Lenalidomid (LEN) v kombinácii s dexametazónom (DEX) je dobre zavedenou a účinnou liečbou MM. Analýzou údajov zo štúdií MM-009 a MM-010 sa preukázalo, že v podskupine pacientov, ktorí pri liečbe LEN+DEX dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď (PR), medián celkového prežívania (OS) bol vyšší u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe v porovnaní s tými, ktorí liečbu prerušili bez progresie ochorenia (50,9 mes vs 35,0 mes). Mechanizmus účinku LEN ako imunomodulačného lieku a bezpečnostný profil viedli ku schváleniu liečby pokračujúcej až do progresie ochorenia (PD) alebo neakceptovateľnej toxicity. V populácii pacientov, ktorí nie sú zahrnutí do štúdií, dlhodobej liečbe často bránia obavy z jej vhodnosti a tolerance. Keďže správ o benefitoch a rizikách dlhodobej liečby pacientov s relabovaným a refraktérnym MM (RRMM) v neselektovanej skupine pacientov (mimo klinických štúdií) nie je dostatok, autori analyzovali výsledky pacientov liečených na ich pracovisku.

Do tejto štúdie bolo zahrnutých 67 pacientov liečených LEN+DEX pre RRMM v schválenej indikácii od marca 2007 do marca 2011. Pacienti dostávali LEN 25 mg denne v 1.-21. deň 28-dňového cyklu a DEX 40 mg 1., 8., 15. a 22. deň 28 dňového cyklu. Niekoľko pacientov malo v prvých cykloch DEX 40 mg v dňoch 1-4, 9-12 a 17-20. Dávky LEN sa upravovali v závislosti od renálnych funkcií a toxicity a dávky DEX boli prispôbené podľa toxicity alebo rozhodnutia ošetrojúceho lekára. Odpovede boli hodnotené v súlade s kritériami International Myeloma Working Group (IMWG) a European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT). Takmer úplná remisia [near-complete remission (nCR)] bola dokumentovaná pri negatívnej imunofixácii v sére a moči, kostná dreň nebola rutinne hodnotená. Tromboprofylaxia bola použitá podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára.

Výsledky: Do analýzy bolo zahrnutých 67 pacientov, medián veku bol 66 rokov, medián počtu líní predchádzajúcej liečby bol 2. Kontinuálnu liečbu LEN dlhšiu ako 12 mes malo 45 pac (67,2%). 32,8 % (22 pac) ukončilo liečbu skôr, z toho 10 pac ukončilo liečbu z iných príčin ako PD. Dôvodom pre skoršie ukončenie liečby bola toxicita liečby alebo želanie pacienta (u 8 pac), dvaja pacienti podstúpili alogénnu

Transplantáciu. Toxicita bola reprezentovaná únavou, subjektívnou neznášanlivosťou a u 1 pac tromboembolickou príhodou. Medián trvania liečby LEN bol 16,7 mes v celej populácii, u pac liečených > 12 mesiacov to bolo 32,5 mes. Z celkového počtu pac bolo 37,3% pac liečených > 24 mes, 13,4% pac > 36 mes a v čase analýzy 14 pac ešte stále dostávalo liečbu.

Odpovede	ORR (celková miera odpovedí)	VGPR + nCR (veľmi dobrá parciálna odpoveď a takmer kompletná remisia)
Celková populácia	82,1%	13,4% +7,5% (21,9%)
LEN > 12 mes	93,3%	28,9%
LEN < 12 mes	60,0%	10%

Ďalšiu líniu liečby začalo 70,1% pac, medián času do začatia ďalšej liečby bol 15,3 mes.

Medián celkového prežívania (OS)	
LEN > 12 mes	42,9 mes
LEN < 12 mes	20,2 mes

Cytogenetika bola dostupná u 41 (61,2%) pac, z toho 12 pac malo normálny karyotyp, u 16 pac sa preukázala del 13q14 a 8 pacientov malo vysokorizikové ochorenie definované ako prítomnosť del17, t(4;14) alebo +1q21. Z ôsmich pacientov s vysokým cytogenetickým rizikom, štyria pokračovali v liečbe LEN aj po 12 mesiacoch.

Bezpečnosť: Hematologická toxicita bola najčastejšou toxicitou stupňa III/IV (u 27% pac), leukopénia stupňa III/IV sa zaznamenala u 9% a trombocytopénia u 13,4 % pacientov. Najčastejšou nehematologickou toxicitou bola infekcia u 25% pac. Trombóza sa vyskytla u 18% pac., senzorická neuropatia $\geq$ 2. stupňa u 4 pacientov (15%), z toho jeden pacient mal preexistujúcu neuropatiu pri začatí liečby LEN. Z hľadiska druhých primárnych malignít (SPM), v analyzovanej populácii bola zaznamenaná jedna akútna myeloidná leukémia, jeden adenokarcinóm neznámeho pôvodu a jeden bazalióm.

Záver: Autori analýzou výsledkov liečby lenalidomidom u 67 pacientov potvrdili údaje z klinických štúdií. Konštatujú, že u pacientov s RRMM je pokračujúca liečba LEN v kombinácii s DEX vhodná a účinná aj u populácie, ktorá nebola liečená v rámci štúdie. Z hľadiska prínosu pre celkové prežívanie považujú dlhodobú liečbu za hlavnú úlohu tejto liečebnej stratégie.