

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU MNOHOČETNÉHO MYELOMU V ČESKÉ REPUBLICE

THE FIRST RESULTS WITH THE THALIDOMIDE TREATMENT IN THE CZECH REPUBLIC

ŠPIČKA I.¹, HÁJEK R.², GREGORA E.³, STRAUB J.¹, FOLDYNA D.², JANKOVSKÁ M.³, KAMELANDER J.², NEUWIRTOVÁ R.¹

¹I.INTERNA VFN, PRAHA, ²INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, ³ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

Souhrn: Úvod: Thalidomid je pro své imunomodulační a anti-angiogenetické účinky jedním z nových perspektivních léků pro nemocné s mnohočetným myelomem (MM). Jeho efekt v terapii relabujících a refraktérních forem MM byl prokázán v několika studiích. Prezentujeme souhrnné zkušenosti hematologických center v České republice. **Soubor pacientů a metody:** Zpracovali jsme výsledky terapie u 40 nemocných léčených na 3 pracovištích v ČR. Thalidomid byl podáván u relabujících pacientů v úvodní dávce 50-600 mg/den a udržovacích dávkách 25-300 mg/den. V 16 případech byla použita kombinace s dexametazonem ve vysokých dávkách. **Výsledky:** U 18 pacientů bylo dosaženo objektivní odpovědi (45%), u 12 nemocných byla pozorována stabilizace nemoci (30%), u 6 progresí (15%) a ve 4 případech jsme odpověď nezhodnotili (3x z důvodu krátké doby léčby, 1x pro přerušení terapie z důvodu rozvoje těžkého toxoalergického exantému. Doba do odpovědi na léčbu byla 1-6 měsíců (medián 2,5 měsíce). Z nežádoucích účinků byla nejčastěji uváděna obstrukce, polyneuropatie, únava a neutropenie. Pouze u jednoho z nemocných došlo k rozvoji trombózy hlubokého žilního systému dolních končetin. U pěti nemocných byla léčba přerušena, a to 4x z důvodu progresí, 1x pro rozvoj toxoalergického exantému. **Závěr:** Potvrdili jsme velmi dobrý efekt thalidomidu a jeho kombinace s kortikoidy v léčbě relabujícího myelomu. Naše i celosvětové zkušenosti svědčí pro možnost využití preparátu v léčbě nově diagnostikovaného onemocnění. V rámci klinických studií bude nutno určit účinnou a, z hlediska kritéria kvality života, také tolerovanou dávku léku. **Klíčová slova:** angiogeneze – thalidomid – myelom

Summary: Introduction: Thalidomide is one of the new perspective drugs in the myeloma treatment due to its anti-angiogenic and immunomodulatory effects. Effectivity of thalidomide was proved in several trials in relapsed or refractory multiple myeloma (MM). The preliminary results and first experience with thalidomide treatment in Czech Republic are presented. **Patients and Methods:** Forty relapsed or refractory patients were enrolled in 3 centers. Starting dose of thalidomide ranged between 50 and 600 mg/day and 25-300 mg/day as maintenance therapy respectively. Combination of thalidomide with high dose of dexamethasone was used in 16 from 40 patients. **Results:** Overall response (including minimal response) was observed in 18 from 40 patients (45%, stable disease in 12 patients (30%), progression in 6 patients (15%) and in the 4 cases the response was not evaluated (3x short period of the treatment; 1 x early interruption of the treatment due to severe toxoalergic exanthema). The most frequent adverse events were obstipation, weakness, and neutropenia. One case of venoocclusive disease was observed. Thalidomide treatment was stopped in 5 patients due to progression. **Summary:** We confirmed effectivity of thalidomide monotherapy or its combination with dexamethasone in relapsed and refractory patients with MM. Thalidomide, the perspective biological drug is evaluated as the first-line treatment in MM in the clinical trials focused on determination of the best tolerated dose including also aspects of the quality of life. **Key word:** angiogenesis - thalidomide - myeloma

Úvod
Thalidomid, derivát kyseliny glutamové, byl koncem 50. let používán jako trankvilizér a sedativum, pro teratogenicitu však byla v relativně krátké době jeho distribuce pozastavena. V dalších letech byl využíván pouze pro léčbu erythema nodosum leprosum (komplikace lepry) a vzhledem k předpokládanému imunosupresivnímu efektu následně u některých dalších jednotek (Behcetův syndrom, GVHD, aftózní ulcerace u HIV infekce) pouze v experimentálních studiích. Průkaz anti-angiogenetického účinku pak vedl k zahájení výzkumu využití léku u maligních chorob. Po slibných výsledcích v terapii mnohočetného myelomu (MM) je nyní zkoumán efekt např. u monoklonálních gamapatií, myelodysplastického syndromu, Kaposiho sarkomu, gliomu, karcinomu ledvin či tlustého střeva (1).
V současné době se uvažuje o několika možných mechanismech účinku Thalidomidu. Za hlavní byl dříve považován efekt anti-angiogenetický. Zvýšený stupeň angiogeneze byl u MM v nedávné době opakovaně popsán a podle některých autorů patří k významným prognostickým faktorům (2). Hlavními regulačními cytokiny jsou vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF). VEGF kromě zvýšení angiogeneze stimuluje produkci IL-6 (hlavního růstového faktoru MM) buňkami stromatu kostní dřeně a stimuluje zřejmě i proliferaci a migraci myelomových buněk (3). Thalidomid, a příbuzná skupina léků, označovaná jako „imunomodulatory drugs“ (IMiDs), snižuje produkci VEGF, a snad i IL-6 či bFGF (4).). Proti významu tohoto mechanismu však stojí některá pozorování – thalidomid nesnižuje angiogenezi u pacientů s MM (5) a hladina VEGF nepredikuje odpověď na léčbu (6). Významnější role se v současnosti přisuzuje jiným účinkům léku - přímá indukce apoptózy u myelomových linií a myelomových buněk rezistentních na melfalan, doxorubicin či dexametazon (7), snížení exprese adhesivních molekul (např. ICAM-1), a tím zásah do interakcí myelomových a stromálních buněk, stimulace protinádorové imunity, zvl. zvýšení proliferace a/nebo aktivity cytotoxických T-lymfocytů, Th-1 lymfocytů a NK buněk, či snížení produkce řady cytokinů (TNF-alfa, IL-1, 10) a zásahu do účinku IL-6 (8). V poslední době je značná pozornost věnována vlivu thalidomi-

du na aktivitu transkripčního nukleárního faktoru-kappa B (NF-kappaB), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání je proti apoptotickým mechanismům (9).
Uvedené teoretické poznatky i výsledky prvních klinických studií vedly k rychlému zavedení thalidomidu (a v blízké době zřejmě i IMiDs) do klinické praxe. Prezentujeme nyní společné zkušenosti některých hematologických center v ČR.

Soubor pacientů a metodika
Zpracována byla data z I.interní kliniky VFN Praha, Hematologického oddělení FN KV Praha a Interní hematoonkologické kliniky FN Brno.
Soubor zahrnuje 40 pacientů, 25 mužů a 15 žen, ve věku 40-80 let (medián 60). Dva nemocní byli léčeni v I. stádiu, 20 pacientů ve II. a 17 ve III. stádiu choroby. V jednom případě byl léčen pacient s extramedulárním plasmocytomem. Byly detekovány následující typy paraproteinu: 18x IgG kappa, 8x IgG lambda, 6x IgA kappa, 1x IgA lambda, 4x lehké řetězce kappa, 2x lehké řetězce lambda a v jednom případě se jednalo o nesekreční, extramedulární plasmocytom. Základní klinická data jsou uvedena v tabulce 1. Efekt terapie byl hodnocen měřením hladiny paraproteinu,

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů.

Celkem	40
Muži	25
Ženy	15
Klinické stádium	
I	2
II	20
III	17
Extramedulární typ	1
Typ monoklonální imunoglobulinu	
IgG κ	18
IgG λ	8
IgA κ	6
IgA λ	1
Lehké řetězce κ	4
Lehké řetězce λ	2
Negativní	1

cí typy paraproteinu: 18x IgG kappa, 8x IgG lambda, 6x IgA kappa, 1x IgA lambda, 4x lehké řetězce kappa, 2x lehké řetězce lambda a v jednom případě se jednalo o nesekreční, extramedulární plasmocytom. Základní klinická data jsou uvedena v tabulce 1. Efekt terapie byl hodnocen měřením hladiny paraproteinu,

Tab. 2. Předchozí léčba.

Předchozí léčba	Počet nemocných
Jedna autologní transplantace	3
Dvě autologní transplantace	13
Tři autologní transplantace	2
Konvenční léčba	22

Tab. 3. Základní údaje o léčbě Thalidomidem.

Délka trvání léčby	medián 7 měsíců (rozpětí 1 - 23 měsíce)
Maximální tolerovaná dávka	50 – 600 mg/den
Doba do remise onemocnění	medián 2,5 měsíce (rozpětí 1 - 6 měsíců)
Výsledky léčby	Celková léčebná odpověď 18/40 (45 %) Stabilní onemocnění 12/40 (30 %) Progrese 6/40 (15 %) Nehodnoceno 4/40 (10 %)
Udržovací dávka	25 - 300 mg/den

za podmínky, že nedošlo k rozvoji hyperkalcémie, vývoji cytopenie z důvodu progrese infiltrace kostní dřeně, a/nebo vzniku nových osteolytických lézí. Léčebnou odpověď jsme hodnotili podle následujících kritérií: vymizení paraproteinu ze séra a moči jako kompletní remisi (KR), pokles paraproteinu o více než 25% úvodní hodnoty jako objektivní odpověď (OR), stabilní nemoc při hodnotách paraproteinu o <25% a >25% proti úvodní hladině (SD) a vzestup o >25% jako progresi choroby. Používali jsme preparát Thalidomide tbl a 100 mg (Grünenthal, SRN), v případě kombinace s dexametazonem (Thal+Dex) preparát Fortekorlin a 4 mg (Merck KGaA, SRN). Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s léčbou thalidomidem. Uvedené laboratorní vyšetření byla prováděna standardním způsobem, typ paraproteinu byl určen imunofixací a jeho hladina denzitometricky.

Výsledky

Vzhledem k tomu, že zatím nebyla v ČR zahájena studie zaměřená na výzkum účinku Thalidomidu v indukční fázi léčby, byl lék podáván u těžce předlécených pacientů v době relapsu či progrese MM. Terapie byla zahájena 1-15 let od stanovení diagnózy mnohočetného myelomu (medián 4 roky). Jak uvádí tabulka (Tab.2), byly u 22 nemocných v předchozí době aplikovány opakované cykly konvenční terapie a u 18 pacientů choroba progredovala po předchozí autologní transplantaci kmenových hemopoetických buněk (3x po první, 13x po druhé a 2x po třetí autologní transplantaci). Podle zvyklostí pracoviště byla léčba zahájena dávkou 50-100 mg/den s následným zvýšením do účinné či maximálně tolerované dávky. V našem souboru nebyla překročena denní dávka 600 mg. U 16 pacientů byl použita kombinace Thalidomidu s dexametazonem, který byl dávkován podle schématu používaném v standardním protokolu VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon). Délka léčby v souboru kolísá mezi 1-23 měsíci (medián 7 měs.) (Tab.3). Podle předpokladu jsme nepozorovali navození kompletní remise u žádného z nemocných. Naopak, v 18 případech bylo dosaženo objektivní odpovědi (45%). Sedm z těchto pacientů bylo léčeno kombinací Thal+Dex. U 12 nemocných byla pozorována stabilizace nemoci (30%), u 6 progrese (15%) a ve 4 případech jsme odpověď nehodnotili (3x z důvodu krátké doby léčby, 1x pro přerušení terapie z důvodu rozvoje těžkého toxoalergického exantému. Doba do odpovědi na léčbu byla v případě OR 1-6 měsíců (medián 2,5 měs.). U nemocných s minimálně stabilním one-

mocněním jsme pokračovali v léčbě udržovací dávkou Thalidomidu 25-300 mg/den (Tab.3). Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 22 nemocných. Nejčastěji to byla obstrukce, polyneuropatie, únava a neutropenie (Tab.4). Pouze u jednoho z nemocných došlo k rozvoji trombózy hlubokého žilního systému dolních končetin. U 5 pacientů byla léčba přerušena –4x z důvodu progrese, 1x pro rozvoj toxoalergického exantému.

Diskuse

Již výsledky úvodních studií prokázaly léčebný efekt Thalidomidu u více než 30% pacientů s refrakterním či relabujícím myelomem (5). V dalších studiích se léčebná odpověď pohybuje mezi 30-50% a v kombinaci s kortikoidy či chemoterapií dosahuje téměř 80% (1,10,11). V našem souboru byla celková léčebná odpověď (lepší odpověď než stabilní onemocnění) dosažena u 45% pacientů a spolu s nemocnými, u nichž došlo ke stabilizaci choroby, byla alespoň částečná odpověď na léčbu pozorována u 75% pacientů. Je však nutné zdůraznit, že v 7 případech došlo k významného poklesu hladiny paraproteinu po kombinované terapii Thal+Dex (39% z pacientů s OR, 42,8% z pacientů léčených touto kombinací). Efekt těchto preparátů je zřejmě synergický, neboť thalidomid indukuje expresi glukokortikoidních receptorů na povrchu myelomových buněk (12). Jedním z hlavních přínosů Thalidomidu je fakt, že nepůsobí myelotoxicky. Proto jej lze použít i u pacientů, u kterých by další chemoterapie vedla k přílišnému riziku infekčních či krvácivých komplikací (z důvodu předchozí léčby, věku). Na druhé straně však vedlejší účinky léku (obstrukce, sedace, spavost) jsou často limitujícím faktorem terapie. Případného léčebného efektu lze však podle některých autorů dosáhnout i při nižších a lépe tolerovaných dávkách (13). V našem souboru patřili k nejčastějším nežádoucím účinkům polyneuropatie a obstrukce. Překvapivě často jsme pozorovali rozvoj neutropenie, a naopak, nízké riziko tromboembolických komplikací, na které upozorňují výsledky některých studií (14). V jednom případě bylo nutno léčbu ukončit pro rozvoj závažného toxoalergického exantému. Naše výsledky potvrzují značný přínos Thalidomidu v léčbě refrakterních a relabujících forem MM, zvláště pak v kombinaci s vysokodávkovanými kortikoidy. Na základě současných dat je zřejmé, že další výzkum musí být zaměřen na úlohu preparátu v indukční i udržovací fázi léčby. V rámci klinických studií bude nutno určit účinnou a, z hlediska kritéria kvality života, také tolerovanou dávku léku.

Tab. 4 Nežádoucí účinky terapie
(hodnoceno u 22 nemocných).

Nežádoucí účinky	Počet nemocných (% z celku 22 pac.)
Zácpa	5 (23 %)
Únava	4 (18 %)
Somnolence	2 (9 %)
Polyneuropatie	5 (23%)
Neutropenie	3 (14 %)
Edémy	2 (9 %)
Parestezie	2 (9%)
Exantém	1 (4,5 %)
Tromboembolická nemoc	1 (4,5 %)

Literatura

- Singhal S, Mehta J.:Thalidomide in cancer. Biomed Pharmacother. 2002 Feb;56(1):4-12.
- Munshi NC, Wilson C.:Increased bone marrow microvessel density in newly diagnosed multiple myeloma carries a poor prognosis. Semin Oncol. 2001 Dec;28(6):565-9.
- Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al.: Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. Leukemia. 2001 Dec; 15 (12): 1950-61.
- Dmoszynska A, Bojarska-Junak A, Domanski D.,et al.:Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2002 Feb;43(2):401-6.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999 Nov 18;341(21):1565-71.
- Neben K., Moehler T., Egerer G.: High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. Blood. 2000 96:11 (abstr 721)
- Hideshima T, Chauhan D, Podar K, et al.: Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. Semin Oncol. 2001 Dec;28(6):607-12. Review.

- Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al.: Thalidomide and immuno-modulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. Blood. 2001 1:198(1):210-6.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al: Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. Blood. 2002 Jun 1;99(11):4079-86.
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, et al.:The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol J. 2002;3(1):43-8.
- Rajkumar S.V.: Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy with Thalidomide for Myeloma. VIIIth International Myeloma Workshop, Banff, 2001, abstract book, p.112
- Shaugnessy J., Zhan F., Tian E. et al: Global gene expression analysis shows loss of c-myc and IL-6 receptor gene mRNA after exposure of myeloma to thalidomide and lmdD. Blood 2001 96:11 (abstr.2485)
- ohnston RE, Abdalla SH.: Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. Leuk Lymphoma. 2002 Feb;43(2):351-4.
- Zangari M., Anaissie E., Barlogie B. et al.: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001; 98:1614-5