

# Ocena učinkovitosti prvega zdravljenja z bortezomibom pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri diseminiranem plazmocitomu

Effectiveness of first line treatment with bortezomib prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma

Peter Černelč,<sup>1</sup> Veronika Kodre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Janssen-Cilag, Division of Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Peter Černelč, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, tel: 041/673 049, e-mail: peter.cernelc@kclj.si

## Ključne besede:

diseminirani plazmocitom, monoklonski imunoglobulin, Bence-Jonesova proteinurija, ledvična insuficienca, bortezomib, citogenetika

## Key words:

multiple myeloma, monoclonal immunoglobulin, Bence-Jones proteinuria, renal insufficiency, bortezomib, cytogenetics

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 304–11

Prispelo: 12. avg. 2011, Sprejeto: 12. jan. 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** V retrospektivni raziskavi smo ugotavljali učinkovitost in varnost zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izsledke zdravljenja primerjali z že objavljenimi raziskavami v literaturi.

**Metode:** Bortezomib so bolniki prejeli kot del vsakodnevne klinične prakse in v skladu z zadnjimi smernicami Združenja hematologov Slovenije. V raziskavo smo vključili tudi bolnike, ki so kot prvo zdravljenje prejeli spremenjeni VAD (vinkristin, doksorubicin zamenjan s farmarubicinom, deksametazon), vendar so zaradi neučinkovitosti zdravljenje nadaljevali z zdravilom bortezomib. Učinkovitost zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom smo pri 30 bolnikih ocenili povprečno po 3–4 krogih zdravljenja po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group. Učinkovitost zdravljenja smo ocenili tudi glede na predhodno zdravljenje z VAD, ledvično delovanje in izsledke citogenetičnih preiskav. Ugotavljali smo neželene učinke in vzroke za predčasno prekinitev zdravljenja.

**Rezultati:** Bolniki so prejeli od 2–8 krogov (mediana 4 krogi) zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom. Po povprečno 3–4 krogih zdravljenja se je 80 % bolnikov ugodno odzvalo na zdravljenje (56,7 % zelo dobra učinkovitost, 23,3 % dobra učinkovitost). Kljub majhni skupini bolnikov za statistično primerjavo smo ugotovili, da predhodno zdravljenje z VAD, ledvično popuščanje in neugodni izsledki citogenetike niso vplivali na učinkovitost zdravljenja, saj so bili deleži zelo dobre učinkovitosti in dobre učinkovitosti v teh skupinah primerljivi z bolniki brez predhodnega zdravljenja z VAD (82,3 % proti 76,9 %), z normalnim ledvičnim delovanjem (85,7 % proti 75 %) in brez citogenetičnih spre-

memb (77,8 % proti 80 %). Najpogostejši neželeni učinek je bila nevropatija (40 %); zaradi stopnje 3 ali več smo zdravljenje prekinili pri 5 bolnikih (16,6 %). Drugi neželeni učinki, ki so se pojavili ob zdravljenju so bili: anemija (26,6 %), okužba (16,6 %), trombocitopenija (10 %), nevtropenija (6,6 %), gastrointestinalne motnje (23,3 %) in herpes zooster (6,6 %).

**Zaključki:** Bortezomib (Velcade) v kombinaciji z deksametazonom je kot prvo zdravljenje učinkovito in varno za bolnike z diseminiranim plazmocitomom ne glede na ledvično popuščanje, neugodne izsledke citogenetike ali predhodno neučinkovito zdravljenje z VAD.

## Abstract

**Background:** In this retrospective study we evaluated effectiveness and safety of first-line treatment with bortezomib and dexamethasone in multiple myeloma patients, comparing our results with already published clinical studies.

**Methods:** Patients received bortezomib as part of everyday clinical practice and according to the latest guidelines of the *Združenje hematologov Slovenije*. Patients who were previously treated with first-line VAD (vincristine, doxorubicin modified with farmarubicine, dexamethasone), but due to uneffectiveness changed the treatment to bortezomib, were also included in the study. In 30 patients effectiveness was evaluated after average 3–4 cycles of bortezomib and dexamethasone according to the modified Southwest Oncology Group criteria. Treatment effectiveness was evaluated according to the previous VAD treatment, renal function and cytogenetic analysis. Side effects and reasons for early treatment discontinuation were described.

**Results:** Patients received 2 to 8 cycles (median 4 cycles) of bortezomib and dexamethasone treat-

ment. After average 3–4 cycles, 80 % of patients achieved good treatment response (56.7 % very good partial response, 23.3 % partial response). We observed that the treatment effectiveness was not influenced by previous VAD treatment, renal insufficiency and negative cytogenetic analysis, since we observed similar rates of very good partial response and partial response in patients without previous VAD treatment (82.3 % vs. 76.9 %), normal renal function (85.7 % vs. 75 %) and normal cytogenetics (77.8 % vs. 80 %), although statistical evaluation was not possible due to small number of patients. The most com-

mon side effect was neuropathy (40 %) and in 5 patients (16.6 %), due to grade 3 or more, the treatment was discontinued. Other side effects were: anemia (26.6 %), infection (16.6 %), thrombocytopenia (10 %), neutropenia (6.6 %), gastrointestinal problems (23.3 %) and herpes zoster (6.6 %).

**Conclusions:** Bortezomib (Velcade) in combination with dexamethasone is an effective and safe first-line multiple myeloma treatment and is not influenced by renal insufficiency, unfavourable cytogenetic analysis or previous ineffective VAD treatment.

## Uvod

Diseminirani plazmocitom je maligna novotvorba plazmatk in ga po pojavnosti uvrščamo na drugo mesto med hematološkimi novotvorbami.<sup>1</sup> Razrast plazmocitovskih celic in proizvodnja monoklonskega imunoglobulina povzroča pri bolnikih hude zaplete. Diseminirani plazmocitom lahko nastane iz vrsto let prepoznane monoklonske imunoglobulinemije neopredeljenega pomena, ki bolniku ne povzroča težav. Aktivno zdravljenje s citostatiki, imunomodulacijskimi in tarčnimi zdravili se začne, ko se poslabša krvna slika, se kopičijo plazmocitovske celice v kostnem mozgu, se poveča koncentracija monoklonskega imunoglobulina (mIg) v serumu ali urinu in pri drugih bolezenskih znakih. Bolezen je praviloma neozdravljiva in po aktivnem zdravljenju napreduje skozi številna izboljšanja, katerim sledijo poslabšanja bolezni. V obdobju aktivnega zdravljenja bolnikom nudimo več vrst podpornega zdravljenja z bisfosfonati, epoetini in obsevanjem z ionizirajočimi žarki večjih in omejenih plazmocitovskih infiltratov ali osteolitičnih žarišč v kosteh.<sup>2</sup> Po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo<sup>3</sup> vsako leto zbolijo za diseminiranim plazmocitomom okoli 111 bolnikov, prevalenca te bolezni v Sloveniji pa je okoli 372 bolnikov. Smernice za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v Sloveniji so v skladu s priporočili, ki veljajo v svetu za zdravljenje te bolezni.<sup>1,4-6</sup>

Bortezomib (Velcade) je prvo zdravilo iz razreda proteasomskih zaviralcev, ki zavirajo ključni encimski kompleks (proteasom)

v celici in s tem vplivajo na uničenje plazmocitovskih celic na več načinov. Zaviranje proteasoma povzroči motnje v celičnem krogu plazmocitovskih celic, onemogoča prepis za plazmocitovsko celico pomembnih genov, povzroči motnje v interakcijah med plazmocitovskimi celicami in njihovim mikrookoljem, zavira angioneogenezo in končno sproži apoptozo plazmocitovske celice.<sup>7</sup> V Sloveniji smo bortezomib začeli uporabljati leta 2004 pri bolnikih v obdobju neodzivnosti na druge citostatike kot zdravilo tretje izbire. Leta 2005 je zdravilo pridobilo odobritev za uporabo kot druga izbira zdravljenja, od leta 2008 pa se uporablja pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom tudi kot zdravilo prve izbire zdravljenja. V retrospektivni raziskavi smo ocenjevali učinkovitost in varnost bortezomiba pri prvem zdravljenju bolnikov na Kliničnem oddelku za hematologijo (KO za hematologijo), Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Rezultate zdravljenja smo primerjali z že objavljenimi raziskavami s tem zdravilom v literaturi.

## Bolniki in način zdravljenja

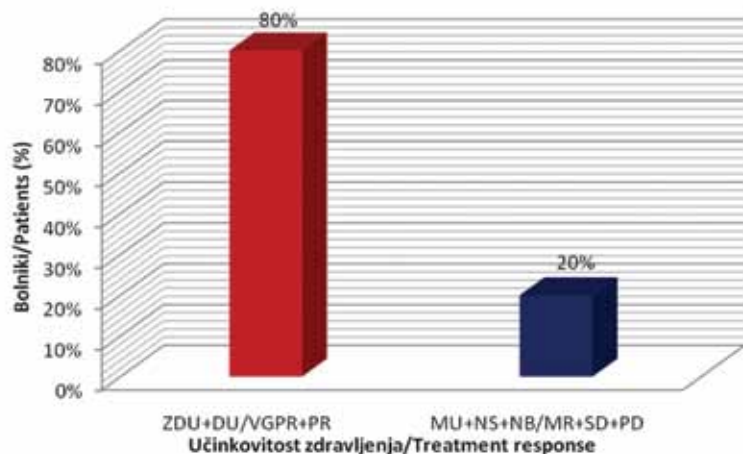
V retrospektivno raziskavo smo vključili vseh 30 bolnikov s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki smo jih zdravili z bortezomibom (Velcade) na KO za hematologijo med januarjem 2005 in decembrom 2009. V raziskavo smo vključili tudi bolnike, pri katerih je bilo prvo zdravljenje s spremenjenim VAD (vinkristin, doksorubicin zamenjan s farmarubicinom, deksam-

tažon) neučinkovito in smo ga nadaljevali z zdravilom bortezomib. Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so prejeli manj kot dva kroga zdravljenja z zdravilom bortezomib, bolnike brez potrebnih podatkov o boleznih in zdravljenju, bolnike, ki zdravljenja z zdravilom bortezomib še niso zaključili, in bolnike, ki so zdravljenje nadaljevali v drugi bolnišnici. Bortezomib so bolniki z diseminiranim plazmocitomom prejeli kot del vsakodnevne klinične prakse in v skladu z zadnjimi smernicami Združenja hematologov Slovenije (ZHS).<sup>4</sup> Bolnike smo zdravili z bortezomibom v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine in deksametazonom 40 mg i.v. na dan 1, 4, 8 in 11. Temu je sledil 10-dnevni premor. Bolniki z načrtovano presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) so

prejeli 3–4 kroge zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom. Pri bolnikih, pri katerih načrtovana PKMC ni bila izvedena, smo zdravljenje z bortezomibom in deksametazonom nadaljevali, dokler so se znaki bolezni zboljševali, kar je bilo v povprečju okoli 8 krogov zdravljenja. V primeru neželenih učinkov zdravljenja, ki smo jih ocenili po lestvici National Cancer Institute,<sup>8</sup> smo odmere zdravila bortezomib prilagodili po priporočilih proizvajalca.<sup>9</sup> Učinkovitost zdravljenja smo ocenili po 3–4 krogih zdravljenja po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group:<sup>10,11</sup> popolna učinkovitost (PU); popolno izginotje mIg v serumu in urinu, zelo dobra delna učinkovitost (ZDU); zmanjšanje mIg za 75 % do 99 %, delna učinkovitost (DU); zmanjšanje mIg za 50 % do

**Tabela 1:** Osnovne značilnosti bolnikov.

<b>Ocenjevalno obdobje</b>	jan 2005 – dec 2009
<b>Bolniki, primerni za oceno</b>	n= 30
<b>Starost (mediana, razpon)</b>	68 (45–83)
<b>Spol</b>	
Moški	n=17 (56,7 %)
Ženske	n=13 (43,3 %)
<b>Vrsta diseminiranega plazmocitoma</b>	
IgA	n=7 (23,3 %)
IgG	n=10 (33,4 %)
Bence-Jones	n=6 (20 %)
Nedoločen	n=7 (23,3 %)
<b>Bolniki glede na predhodno zdravljenje</b>	
Brez predhodnega zdravljenja	n=13 (43,3 %)
Predhodno neuspešno zdravljenje z VAD	n=17 (56,7 %)
<b>Bolniki glede na ledvično delovanje</b>	
Ledvično popuščanje	n=14 (46,7 %)
Normalno ledvično delovanje	n=16 (53,3 %)
<b>Bolniki glede na citogenetiko</b>	
Normalna citogenetika	n=10 (30,3 %)
Neugodna citogenetika	n=9 (30 %)
del 13	n=8 (88,9 %)
t (4, 14)	n=5 (55,5 %)
del 17 (p 13,1)	n=1 (11,1 %)
Brez citogenetske analize	n=11 (36,4 %)



**Slika 1:** Delež bolnikov z zelo dobro ali delno učinkovitostjo in delež bolnikov z majhno učinkovitostjo, nespremenjenim stanjem ali napredovanjem bolezni po zdravljenju z bortezumibom in deksametazonom. *Legenda:* PU – popolna učinkovitost, ZDU – zelo dobra učinkovitost, DU – delna učinkovitost, MU – mala učinkovitost, NS – nespremenjeno stanje, NB – napredovanje bolezni

74 %, mala učinkovitost (MU); zmanjšanje mIg za 25 % do 49 %, nespremenjeno stanje (NS); zmanjšanje mIg < 25 %, brez znakov napredovanja bolezni in napredovanje bolezni (NB); porast mIg v serumu ali urinu in drugi znaki napredovanja bolezni. Merila SWOG smo za oceno učinkovitosti uporabili tudi zato, ker imunofiksacije, ki se sicer uporablja za potrditev PU v merilih European Group for Blood and Marrow Transplantation<sup>12</sup> v vsakdanji klinični praksi pri predčasni oceni uspešnosti zdravljenja pri nas ne uporabljamo. Učinkovitost zdravljenja smo ocenili tudi glede na predhodno zdravljenje z VAD, ledvično delovanje in izsledke citogenetičnih preiskav. Ocenili smo delež bolnikov z neželenimi učinki pri zdravljenju z bortezumibom in deksametazonom ter vzroke za predčasno prekinitev zdravljenja.

## Rezultati

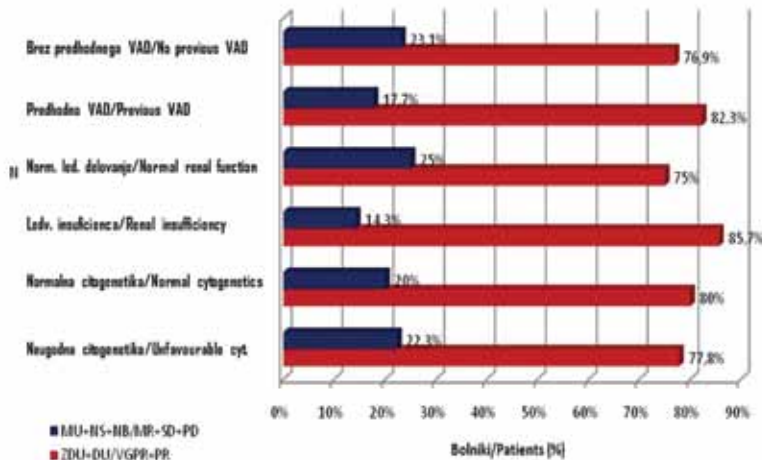
Učinkovitost zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom smo ocenili pri 30 bolnikih, 17 moških in 13 ženskah, v starosti od 45 do 83 let (mediana 68 let). Osnovne značilnosti bolnikov so prikazane v Tabeli

**Tabela 2:** Učinkovitost zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group.<sup>10,11</sup>

Učinkovitost zdravljenja/Treatment response							
Bolniki	PU	ZDU	DU	MU	NS	NB	Skupaj
Št.	0	17	7	5	0	1	30
%	0	56,7	23,3	16,7	0	3,3	100

*Legenda:* PU – popolna učinkovitost, ZDU – zelo dobra učinkovitost, DU – delna učinkovitost, MU – majhna učinkovitost, NS – nespremenjeno stanje, NB – napredovanje bolezni

1. Bolniki so prejeli od 2 do 8 krogov (mediana 4 krogi) zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom. Pri oceni učinkovitosti po 3–4 krogih smo ugotovili, da se je kar 80 % bolnikov (24/30) ugodno odzvalo na zdravljenje (Tabela 2, Slika 1), od tega smo pri 56,7 % bolnikov ugotovili ZDU in pri 23,3 % bolnikov DU. Manjšo učinkovitost zdravljenja smo ugotovili pri petih bolnikih, ki so dosegli MU (16,7 %), pri enem bolniku pa je prišlo do napredovanja bolezni (3,3 %). Čeprav so bile podskupine bolnikov, ki smo jih razvrstili glede na predhodno zdravljenje z VAD, ledvično delovanje in izsledke citogenetike premajhne za statistično oceno, smo tudi pri teh bolnikih ugotovili ugodno učinkovitost zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom (Slika 2). V oceno posebnih skupin smo zajeli 17 bolnikov, ki so pred zdravljenjem z bortezumibom in deksametazonom prejeli 1–4 kroge (mediana 2 kroga) zdravljenja z VAD, ki pa ni bilo učinkovito. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z VAD, so imeli primerljiv delež ZDU in DU kot bolniki, pri katerih je bilo prvo zdravljenje bortezumib in deksametazon (82,3 % proti 76,9 %). Tudi bolniki z ledvičnim popuščanjem so se na zdravljenje z bortezumibom in deksametazonom odzvali primerljivo kot bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem (ZDU in DU: 85,7 % proti 75 %). Pri vseh 14 bolnikih z ledvičnim popuščanjem smo po 3–4 krogih zdravljenja ugotovili zmanjšanje vrednosti serumskega kreatinina v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (Slika 3). Učinkovitost zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom smo ocenili tudi pri 9 bolnikih z napovedno neugodnimi izsledki citogenetike in 10 bolnikih brez citogenetičnih sprememb. Zdravljenje je bilo pri bolnikih z napovedno neugodni-



**Slika 2:** Ocena učinkovitosti zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom v posebnih skupinah bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. *Legenda:* PU – popolna učinkovitost, ZDU – zelo dobra učinkovitost, DU – delna učinkovitost, MU – mala učinkovitost, NS – nespremenjeno stanje, NB – napredovanje bolezni

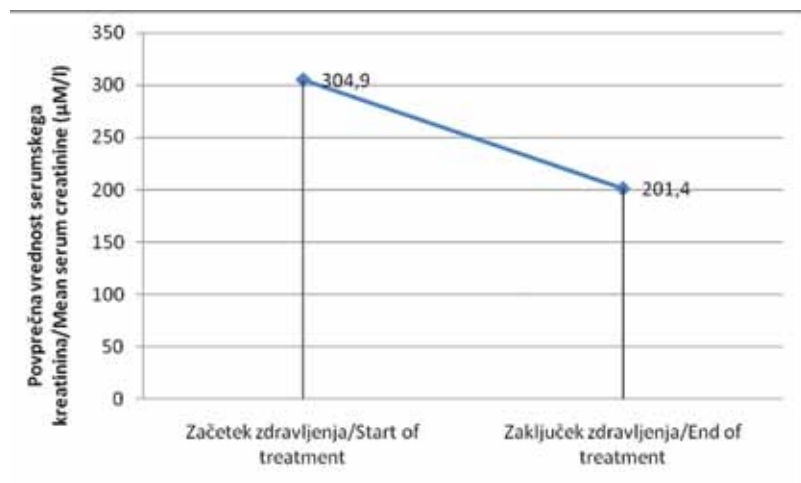
mi izsledki citogenetike (del 13, t(4,14) ali del 17 (p 13,1)) primerljivo učinkovito kot pri bolnikih brez citogenetičnih sprememb (ZDU in DU: 77,8 % proti 80 %).

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom je bila nevropatija perifernih živcev, ki se je pojavila pri 12 bolnikih (40 %). Pri petih bolnikih (16,6 %) smo morali zdravljenje zaradi nevropatije stopnje 3 ali več prekiniti, medtem ko je bila pri sedmih bolnikih (23,3 %) le-ta opisana kot mravljinčenje, zaradi česar zdravljenja nismo prekinjali. Drugi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so bili: anemija (26,6 %), okužbe (16,6 %) trombocitopenija (10 %), nevtropenija (6,6 %), gastrointestinalne motnje (23,3 %) in herpes zooster (6,6 %).

## Razpravljanje

Cilj zdravljenja pri bolnikih, ki so mlajši od 65, izjemoma 70 let, in so primerni za PKMC, je zagotoviti dolgotrajno preživetje (> 10 let) in dobro kakovost življenja.<sup>13</sup> Veliko je dokazov, da je ugodna odzivnost (PU ali ZDU) na zdravljenje, ki jo dosežemo pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom po PKMC, povezan z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni in daljšim celokupnim preživetjem.<sup>14,15</sup> Harousseau in sod.<sup>16</sup> so dokazali, da so imeli bolniki, ki so po PKMC dosegli izboljšanje stopnje učinkovitosti PU ali ZDU, statistično značilno daljše petletno celokupno preživetje kot bolniki s slabšim odzivom na zdravljenje (74 % proti 61 %, p = 0,0017). V naši raziskavi smo glede

na oceno učinkovitosti po prilagojenih kriterijih SWOG ugotovili, da je 56,7 % bolnikov po 3–4 krogih zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom, doseglo ZDU, dodatnih 23,3 % pa DU. Izsledke našega zdravljenja lahko primerjamo s klinično raziskavo IFM 2005/01, v kateri so primerjali učinkovitost 4 krogov zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom ali VAD pred PKMC pri 482 bolnikih, mlajših od 65 let.<sup>17</sup> Bolniki, ki so jih zdravili z bortezumibom in deksametazonom, so imeli statistično značilno večji delež PU, sPU (skoraj popolna učinkovitost) ali delež  $\geq$  ZDU kot bolniki, ki so jih zdravili z VAD (p=0,0023). V omenjeni raziskavi je po prvem zdravljenju z bortezumibom in deksametazonom 46,7 % bolnikov doseglo ZDU, kar je nekoliko manj kot v naši retrospektivni raziskavi (56,7 %). Razliko lahko pripišemo tudi uporabljenim merilom za oceno odgovora, saj so merila EBMT,<sup>12</sup> ki PU potrjujejo z imunofiksacijo, strožja kot merila SWOG, ki smo jih uporabili v naši raziskavi. O statistično značilnih boljših izsledkih zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom v primerjavi z VAD so v omenjeni raziskavi poročali tudi po PKMC ( $\geq$  ZDU 71,8 % proti 51 %, p < 0,0001). Zaradi slabšega odziva na prvo zdravljenje z VAD je več bolnikov v tej skupini potrebovalo drugo PKMC v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli bortezumib in deksametazon (44 % proti 33 %).<sup>18</sup> Posledica večje odzivnosti na zdravljenje ( $\geq$  ZDU) se je pri bolnikih, ki so jih zdravili z bortezumibom in deksametazonom, izrazil tudi v daljšem preživetju brez ponovitve bolezni po PKMC v primerjavi z bolniki, ki so jih pred PKMC zdravili z VAD (36 mesecev proti 29,7 mesecev, p=0,0567), kar potrjuje pomembnost doseganja čim boljšega odziva na prvo zdravljenje<sup>18</sup> pred presaditvijo PKMC. Ugodno učinkovitost zdravljenja z bortezumibom in deksametazonom pred PKMC so dokazali tudi v drugih kliničnih raziskavah, v katerih poročajo o 60 % do 95 % celokupnega odziva na zdravljenje z deležem PU 10 % do 32 %, ki se po PKMC poveča na 31 % do 54 %.<sup>13,19-21</sup> V literaturi najdemo tudi več kliničnih raziskav, ki poročajo o uporabi talidomida za prvo zdravljenje pred PKMC z 48 % do 80 % odzivnostjo ( $\geq$  DU) na zdravljenje in 4- do



**Slika 3:** Povprečna vrednost serumskega kreatinina ob začetku in zaključku zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in ledvično insuficienco.

16-odstotnim deležem PU.<sup>18</sup> Zanimivo je, da Macro s sod.<sup>22</sup> niso ugotovili večje učinkovitosti prvega zdravljenja s talidomidom in deksametazonom v primerjavi z VAD (ZDU 44 % proti 42 %), pred presaditvijo PKMC in po njej. Pri načrtovanju PKMC moramo upoštevati, da lahko predhodna uporaba lenalidomida, za katerega se odločimo pri bolnikih s plazmocitomom in nevropatijo, negativno vpliva na zbiranje krvotvornih matičnih celic, kar lahko zmanjša uspešnost zdravljenja.<sup>26</sup>

Pri oceni zdravljenja posebnih skupin bolnikov smo ugotovili, da predhodno neuspešno zdravljenje z VAD ni vplivalo na učinkovitost poznejšega zdravljenja z bortezomibom in deksametazonom. V naši retrospektivni raziskavi poročamo tudi o ugodni učinkovitosti bortezomiba na izboljšanje ledvičnega delovanja, kar so dokazali tudi v drugih raziskavah.<sup>23-25</sup> V enem od zadnjih kliničnih priporočil za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma navajajo, da najhitreje zmanjšajo maso plazmocitomskih celic v telesu pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem s kombinacijo bortezomiba, talidomida in deksametazona, medtem ko lenalidomida pri tej skupini bolnikov ne priporočajo.<sup>26</sup> V naši raziskavi smo potrdili, da je bilo zdravljenje z bortezomibom in deksametazonom pri bolnikih s prognostično neugodnimi izsledki citogenetike (del 13, t(4,14) ali del 17 (p 13,1)) primerljivo učinkovito, kot pri bolnikih brez citogenetičnih sprememb, kar so ugotovili tudi v drugih raziskavah.<sup>18,26-28</sup>

Zaradi neželenih učinkov smo zdravljenje morali prekiniti pri petih bolnikih

(16,6 %) z nevropatijo perifernih živcev stopnje 3 ali več. O manjši pojavnosti tega neželenega učinka poročajo v drugih raziskavah z bortezomibom kot prvo zdravljenje, v katerih je bil delež bolnikov z nevropatijo perifernih živcev 3 ali več med 6–7%.<sup>13</sup> V primerjavi z nevropatijo, ki nastane po zdravljenju s talidomidom in se pojavlja pri 12 % do 17 % bolnikov, je nevropatija kot posledica zdravljenja z bortezomibom v večini primerov povratna.<sup>29</sup> V raziskavah, v katerih so uporabili bortezomib kot prvo zdravljenje, so potrdili, da zmanjševanje odmerka ali podaljšanje presledka med dnevnimi odmerki od 4 na 7 dni, zmanjšata stopnjo in delež tega neželenega učinka.<sup>30,31</sup> Drugi neželeni učinki, ki smo jih ugotovili v naši raziskavi (okužbe, herpes zooster, anemija), so bili večinoma predvidljivi in obvladljivi, njihova pojavnost pa je primerljiva s podatki iz drugih raziskav.<sup>28</sup> Pri oceni naših podatkov smo ugotovili, da so bolniki prejeli več vrst podpornega zdravljenja: epoetin, transfuzijo krvi, rastne dejavnike, protibolečinsko zdravljenje, antibiotike in bisfosfonate. Ob tem naj omenimo tudi dodaten pozitiven učinek zdravila bortezomib na kosti. *In vitro* in *in vivo* podatki iz živalskih modelov so namreč dokazali, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so ugotovili tudi pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli bortezomib.<sup>9</sup>

Čeprav je VAD dolga leta do leta 2008 pri nas veljal za prvo zdravljenje bolnikov pred PKMC, so ga danes nadomestila nova imunomodulacijska in tarčna zdravila ter kombinacije le-teh. V literaturi danes najdemo tudi prve rezultate klinični raziskav, ki ugotavljajo vlogo novih zdravil pri prvem zdravljenju in vzdrževalnem zdravljenju, za dokončno potrditev učinkovitosti pa bodo v prihodnosti potrebne obširnejše klinične raziskave.<sup>26</sup>

## Zaključki

Izsledki naše retrospektivne raziskave potrjujejo, da je bortezomib (Velcade) v kombinaciji z deksametazonom pri prvem zdravljenju učinkovito in varno zdravilo

za zdravljenje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, hkrati pa je to zdravljenje primerno tudi za bolnike z ledvičnim popuščanjem, prognostično neugodnimi izsledki citogenetike ali bolniki, ki so prej prejeli VAD, neprimerno pa za tiste z nevropatijo ob ugotovitvi bolezni.

### Izjava o konfliktu interesov

Soavtorica članka, dr. Veronika Kodre, dr. vet. med., izjavljam, da sem pri članku sodelovala le pri obdelavi retrospektivnih podatkov in njihovi pripravi za objavo. Podatki in njihova interpretacija odražajo klinično prakso in strokovno mnenje zdravnikov KO za hematologijo, UKC Ljubljana. Članek ne vsebuje sporočil podjetja Janssen.

### Literatura

1. Ludwig H, Beksac M, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. *Oncologist* 2010; 15: 6–25.
2. Kocijančič A, Mrevlje F. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: *Interna medicina*. Ljubljana: DZS; 1998. p. XII, 1099–101.
3. Incidenca raka v Sloveniji 2007, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2010. Available from: [http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija\\_in\\_register\\_raka/registeri\\_raka/register\\_raka\\_rs/index.html](http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija_in_register_raka/registeri_raka/register_raka_rs/index.html).
4. Mlakar U. Dopolnitev smernic za odkrivanje in zdravljenje DP (2009). Available from: [http://www.hematologija.org/srecanja.php?subaction=showfull&id=1242216870&archive=&start\\_from=&ucat=2&](http://www.hematologija.org/srecanja.php?subaction=showfull&id=1242216870&archive=&start_from=&ucat=2&)
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V. 3. 2010. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp).
6. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23: 1716–30.
7. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer treatment reviews* 2003; 29: 3–9.
8. National Cancer Institute (NCI) common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 3.0. Available from: <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/>.
9. Janssen-Cilag. Povzetek glavnih značilnosti zdravila bortezomib (Velcade). Available from: <http://www.zdravila.net/>.
10. Kraut EH, Crowley JJ, Wade JL, Laufman LR, Alsina M, Taylor SA, et al. Evaluation of topotecan in resistant and relapsing multiple myeloma: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 589–92.
11. Mikhael JR, Belch AR, Prince MH, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. Safety and efficacy results from a large (N=638) international phase 3b study for expanded access to bortezomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 144: 169–75.
12. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115–23.
13. San Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 555–65.
14. Van de Velde H, Liu X, Cheng G, Chen G, Cakana A, Deraedt W, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1399–406.
15. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of

- pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5775–82.
16. Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Achievement of at Least Very Good Partial Response Is a Simple and Robust Prognostic Factor in Patients With Multiple Myeloma Treated With High-Dose Therapy: Long-Term Analysis of the IFM 99–02 and 99–04 Trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5720–6.
  17. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot G, Hulin C, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstrakt 8505.
  18. Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, Marit G, Caillot D, Hulin C, et al. High Complete and Very Good Partial Response Rates with Bortezomib—Dexamethasone as Induction Prior to ASCT in Newly Diagnosed Patients with High-Risk Myeloma: Results of the IFM2005–01 Phase 3 Trial. Presented at ASH 2009: abstrakt 353.
  19. Eom HS, Min CK, Cho BS, Lee S, Lee JW, Min WS, et al. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 449–55.
  20. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Fracophone du Myelome (IFM). *Blood* 2010; 115: 32–7.
  21. Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, Spriano M, Alessandrino EP, Cafro AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 236–42.
  22. Macro M, Devine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) Compared to VAD as a Pre-Transplant Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): A Randomized Trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 Dec 9–12; Orlando, ZDA.
  23. Qayum A, Aleem A, Al Diab AR, Niaz F, Al Momen AK. Rapid improvement in renal function in patients with multiple myeloma and renal failure treated with bortezomib. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 63–8.
  24. Morabito F, Gentile M, Ciolli S, Petrucci MT, Galimberti S, Mele G, et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010; 84: 223–8.
  25. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411–4.
  26. Jagannath S, Kyle RA, Palumbo A, Siegel DS, Cunningham S, Berenson J. The current status and future of multiple myeloma in the clinic. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2010; 10: 1–16.
  27. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Ceccolini M, et al. Superior Complete Response Rate and Progression-Free Survival after Autologous Transplantation with up-front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 Dec 6–9; San Francisco, ZDA.
  28. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff MH, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008; 359: 906–17.
  29. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144: 895–903.
  30. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5101–9.
  31. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 679–86.