

Szpiczak mnogi (SzM) pozostaje nieuleczalnym nowotworem układu chłonnego. Zastosowanie nowych leków w terapii tej choroby, w tym inhibitora proteasomu – bortezomibu, zmienia wyniki leczenia i rokowanie. Bortezomib (Velcade™) jest podawany rutynowo w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 4., 8., 11. w cyklu 21-dniowym, w nawrocie lub odpornej na leczenie postaci SzM, jednak wyniki badań klinicznych wskazują na celowość zastosowania leku w indukcji remisji choroby u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, niezależnie od ich wieku. Bortezomib jest skuteczny w monoterapii, jednak synergizm działania z innymi lekami powoduje, że obecnie jest najczęściej stosowany w połączeniach m.in. z deksametazonem, doksorubicyną, jak również jej formą liposomalną, pegylowaną, cyklofosfamidem, talidomidem i lenalidomidem. Powikłania obserwowane po tym leku są zasadniczo przewidywalne i możliwe do opanowania. Polineuropatia obserwowana u ok. 30% chorych leczonych bortezomibem nakazuje zmniejszenie dawki leku do 1 lub 0,7 mg/m<sup>2</sup>, ma charakter odwracalny i w zdecydowanej większości przypadków ustępuje całkowicie po zakończeniu terapii.

**Słowa kluczowe:** szpiczak mnogi, bortezomib, leczenie skojarzone.

## Aktualne miejsce bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego

*Current appliance of bortezomib in multiple myeloma treatment*

Halina Urbańska-Ryś<sup>1</sup>, Monika Ryś<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

### Wstęp

Szpiczak mnogi (SzM) jest nieuleczalnym nowotworem wywodzącym się z prekursorów limfoidalnej linii B-komórkowej. Jest drugim co do częstości występowania nowotworem układów krwiotwórczego i chłonnego, stanowi ok. 20% wszystkich chłoniaków złośliwych.

W 2004 r. zachorowalność na SzM w krajach Unii Europejskiej oceniono na ponad 13,7 tys. nowych przypadków wśród mężczyzn i 15 tys. u kobiet. Śmiertelność związana z tą chorobą w 2004 r. wyniosła odpowiednio 9500 i 9700 [1]. Zachorowalność na SzM wzrasta wraz z wiekiem i w chwili rozpoznania choroby chorzy mają średnio ok. 65–70 lat. Średni czas przeżycia wynosi ok. 2–3 lata wśród chorych w wieku powyżej 65 lat oraz ok. 5 lat u młodszych pacjentów [2, 3].

Według danych statystycznych z 2005 r. w Polsce zarejestrowano 1205 nowych chorych na SzM, co stanowi ok. 1% zachorowań na wszystkie nowotwory [4]. Badania z ostatnich lat dowodzą, że częstość występowania SzM wzrasta i zmniejsza się średnia wieku w chwili rozpoznania choroby. Codziennie ok. 77 tys. chorych w Europie jest poddawanych leczeniu z powodu SzM [5]. Zasadniczo nie jest znana do chwili obecnej skuteczna terapia tej choroby. W pojedynczych przypadkach, u chorych w młodszym wieku i mających zgodnego w układzie HLA dawcę, uzyskuje się wyleczenie za pomocą allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia u chorych leczonych konwencjonalną chemioterapią jest zasadniczo niezmiennie od wielu lat i wynosi ok. 30%. W ostatnich 10–15 latach w leczeniu SzM upowszechniło się stosowanie wysoko dawkowanej chemioterapii z następowym podaniem autologicznych komórek macierzystych (ang. *high dose therapy/autologous stem cell transplantation* – HDT/ASCT), jednak pomimo takiego leczenia rokowanie uległo tylko niewielkiej zmianie [6].

Istotny postęp w leczeniu SzM, wyrażający się m.in. wydłużeniem czasu przeżycia chorych, osiągnięto w ciągu ostatniej dekady dzięki wprowadzeniu leków o nowym mechanizmie działania. Zastosowanie czynników immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) oraz inhibitora proteasomu (bortezomib) zmienia dotychczasowe wyniki leczenia SzM.

### Bortezomib

Bortezomid (Velcade™) jest cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym o unikalnym działaniu hamującym w sposób odwracalny enzymy wchodzące w skład proteasomu. Jest pierwszym inhibitorem proteasomu, który wykazał znaczną skuteczność w leczeniu SzM. Mechanizm działania bortezomibu oparty jest na odwracalnym zahamowaniu chymotrypsynopodobnej aktywności kompleksu proteasomowego 26S, który odgrywa kluczową rolę w procesie degradacji wewnątrzkomórkowych białek związanych z ubikwityną. Efektem takiego działania jest zaburzenie kaskady sygnałów uczestniczących m.in. w procesach regulacji wzrostu, apoptozy i śmierci komórki [7]. Lek ten został zarejestrowany dla chorych z nawrotem SzM w maju 2003 r. w Stanach Zjednoczo-

Multiple myeloma (MM) still remains an incurable malignancy of the lymphoid system. The appliance of new drugs in the therapy of MM, including the proteasome inhibitor bortezomib, changes treatment results and prognosis. Bortezomib (Velcade™) is given routinely in the dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 4, 8, 11 of a 21-day cycle in relapsed and refractory MM, but the results of clinical trials suggest its efficacy in the induction phase of the treatment regardless of patient's age. Bortezomib is effective in monotherapy, but its synergism with other drugs means that it is actually more effective when administered in combinations with dexamethasone, doxorubicin, liposomal, pegylated doxorubicin, cyclophosphamide, thalidomide and lenalidomide. Adverse events observed after bortezomib treatment are usually predictable and manageable. Polyneuropathy diagnosed in about 30% of patients treated with bortezomib imposes dose reduction to 1.0 and 0.7 mg/m<sup>2</sup> and is reversible in most patients after therapy completion.

**Key words:** multiple myeloma, bortezomib, combination regimens.

nych i krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce, w trybie przyspieszonym, po II fazie badań klinicznych, z uwagi na wysoką skuteczność terapeutyczną. Bortezomib jest obecnie zasadniczo stosowany w leczeniu nawrotu i opornego na leczenie SzM [8]. Jednak wyniki badania klinicznego III fazy VISTA opublikowane w sierpniu 2008 r. doprowadziły do zatwierdzenia przez FDA (*US Food and Drug Administration*) bortezomibu do leczenia indukującego choroby [9].

### Bortezomib w monoterapii

W badaniu klinicznym SUMMIT (*Study of Uncontrolled Multiple Myeloma Managed with Proteasome Inhibition Therapy*) zastosowano bortezomib w monoterapii u 202 chorych z nawrotowym i opornym na leczenie SzM. Uzyskano odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie na poziomie 35% (*complete remission* – CR + *partial remission* – PR + *minor response* – MR), średni czas do progresji (ang. *time to progression* – TTP) wynosił 7 mies., średni czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response* – DOR) – 12,7 mies., a średni czas przeżycia – 17 mies. [10].

Zasadność stosowania bortezomibu w monoterapii została udokumentowana również w badaniu CREST (*Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma*), w którym odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 50% przy zastosowaniu standardowej dawki leku – 1,3 mg/m<sup>2</sup> [11]. W obu badaniach nie wykazano toksyczności wynikającej z kumulacji dawki bortezomibu. W badaniach Berensona i wsp. potwierdzono bezpieczeństwo stosowania bortezomibu w monoterapii, co jest istotnym zagadnieniem, zwłaszcza w aspekcie jego połączeń z innymi lekami, kiedy to można spodziewać się kumulacji działań toksycznych [12].

Wyniki uzyskane za pomocą badania klinicznego III fazy APEX (*Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*) zakończonego w 2005 r. potwierdziły skuteczność bortezomibu w leczeniu nawrotu SzM. Wyniki badania APEX wykazały, że leczenie bortezomibem w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem wysokich dawek deksametazonu powoduje znaczące wydłużenie średniego czasu do progresji choroby (6,2 vs 3,5 mies.,  $p < 0,001$ ), wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response* – OR; 38 vs 18%,  $p < 0,001$ ) i wydłużenie czasu przeżycia chorych (przeżycie jednoroczne 80 vs 66%,  $p = 0,003$ ), współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS; 0,57,  $p = 0,001$ ). Średni czas przeżycia w 22. mies. obserwacji po fazie leczenia u chorych, którzy przeżyli (44% zmarło), wyniósł 29,8 mies. dla leczonych bortezomibem w odniesieniu do 23,7 mies. przy zastosowaniu deksametazonu ( $p = 0,027$ ), co wykazuje 6-miesięczną przewagę na korzyść leczenia bortezomibem, pomimo znaczącej liczby chorych, którzy byli poddani leczeniu *cross-over* (62% chorych z grupy leczonych deksametazonem otrzymało bortezomib). Odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi przy leczeniu bortezomibem wyniósł 43%, a przy leczeniu deksametazonem 18%. Czas trwania odpowiedzi był dłuższy w grupie chorych, którzy uzyskali 100-procentową redukcję białka M, i nie korelował z czasem do progresji, co oznacza, że szybko uzyskana odpowiedź na bortezomib nie rokuje dłuższego DOR [13, 14].

Wyniki badania APEX jednoznacznie potwierdzają znacząco dłuższy czas przeżycia chorych leczonych bortezomibem w porównaniu z leczonymi wysokimi dawkami deksametazonu pacjentami z nawrotem SzM po 1–3 liniach wcześniejszej chemioterapii, potwierdzając aktywność bortezomibu jako leku stosowanego pojedynczo.

### Bortezomib w połączeniu z innymi lekami

W badaniach *in vitro* bortezomib wykazuje synergistyczną aktywność z wieloma lekami. Tradycyjna chemioterapia w opornym na leczenie SzM i w nawrocie choroby nie przynosi zadowalających efektów. U chorych pozostających w nawrocie choroby średni całkowity czas przewidywanego przeżycia wynosi 1 rok [15]. Badania kliniczne z zastosowaniem bortezomibu w połączeniu z innymi lekami wykazały odpowiedź na leczenie na poziomie 27–50% w nawrotowym i opornym na leczenie SzM [16].

Często stosowane jest połączenie bortezomibu, doksorubicyny i deksametazonu (PAD). Połączenie bortezomibu z pegylowaną, liposomalną doksorubicy-

ną (PLD) u pacjentów z zaawansowaną chorobą wykazało wzrost odsetka uzyskiwanych remisji choroby do 48–73% [17]. Palumbo i wsp. zastosowali połączenie bortezomibu z doksorubicyną i niskimi dawkami deksametazonu (PAd), co również okazało się skuteczną terapią nawrotu choroby z dopuszczalnym ryzykiem powikłań. Z 64 pacjentów poddanych badaniu, 58% otrzymało wcześniej HDT/ASCT, 70% – leczenie antracyklinami, a 27% poddanych było już wcześniej leczeniu opartemu na bortezomibie. Ostatecznie odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 67% chorych, w tym u 25% była to bardzo dobra częściowa remisja choroby (ang. *very good partial remission* – VGPR). Całkowite przeżycie 1 roku od rozpoczęcia programu PAd osiągnięto u 66% pacjentów [18].

Badania prowadzone na podstawie schematów terapeutycznych kojarzące bortezomib z talidomidem i lenalidomi-

dem szczególnie przyczyniają się do zmiany poglądu na temat rokowania w SzM. Badania kliniczne I/II fazy wykazały wysoką efektywność bortezomibu w połączeniu z talidomidem i deksametazonem (VTD) również u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni HDT/ASCT, talidomidem i wykazywali wysokie ryzyko cytogenetyczne. Prawie całkowitą remisję (ang. *near complete response* – nCR) uzyskano u 22% chorych, a częściową u 74%. Po 4 latach od zakończenia leczenia 23% chorych nadal żyło, a 6% pozostawało bez nawrotu choroby. Zarówno całkowite przeżycie, jak i czas do progresji były znacząco dłuższe u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni talidomidem i u których uzyskano odpowiedź terapeutyczną. Pineda-Roman i wsp. podkreślają, że podtyp molekularny MMSET/FGFR3 choroby jest korzystny prognostycznie pod warunkiem zastosowania schematu

**Tabela 1.** Schematy terapeutyczne z zastosowaniem bortezomibu  
**Table 1.** Therapeutic combinations with bortezomib

Schemat (długość cyklu)	Leki	Dawki	Dni cyklu	Autorzy/badanie	Odpowiedź
VD (28 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Harousseau JL i wsp./ /IFM2005/01 trial [35]	CR+VGPR – 46,7% PR – 33,3%
	deksametazon	40 mg/dobę (cykl 1–2.)	1–4., 9–12.		
	deksametazon	40 mg/dobę (dalsze cykle)	1–4.		
PAD <i>high-dose dex</i> (21 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Oakervee HE i wsp. [37]	CR+VGPR – 81% PR – 14%
	doksorubicyna	4,5 lub 9 mg/m <sup>2</sup>	1–4.		
	deksametazon	40 mg/dobę (cykl 1.) 40 mg/dobę (cykl 2.–4.)	1–4., 8–11., 15.–18. 1–4.		
PAd <i>low-dose dex</i> (28 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Palumbo A i wsp. [18]	CR+VGPR – 25% PR – 43%
	doksorubicyna	20 mg/m <sup>2</sup>	1, 4.		
	deksametazon	40 mg/dobę	1–4.		
VTD (21-dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Cavo M i wsp./ /Gimema [38]	CR+VGPR – 60% PR – 33%
	deksametazon	40 mg/dobę	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.		
	talidomid	200 mg/dobę	1–21.		
BLD (21 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Richardson P i wsp. [39]	CR+VGPR – 52% PR – 46%
	lenalidomid	25 mg/dobę	1–14.		
	deksametazon	40 mg/dobę (cykl 1–4)	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.		
	deksametazon	20 mg/dobę (cykl 5–8)	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.		
VMP (42 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1–4.)	1, 4, 8, 11, 22., 25., 29., 32.	San Miguel JF i wsp./Vista [21]	CR+VGPR – 45% PR – 37%
	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> (cykl 5–9.)	1, 8, 22., 29.		
	melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	1–4.		
	prednizon	60 mg/m <sup>2</sup>	1–4.		
VCTD (21 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 8, 11.	Jagannath S i wsp. [40]	CR+VGPR – 61% PR – 31%
	cyklofosamid	300 mg/m <sup>2</sup>	1, 8.		
	talidomid	100 mg/dobę	1–21.		
	deksametazon	40 mg/dobę	1, 4, 8, 11.		
VDT (28 dni)	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1, 4, 15., 18.	Chanan-Khan AA i wsp. [41]	CR – 12% PR – 54%
	Doxil (doksorubicyna pegylowana liposomalna)	20 mg/m <sup>2</sup>	1, 15.		
	talidomid	200 mg/dobę	1–28.		
	talidomid	200 mg/dobę	1–28.		

VTD w połączeniu z tandemową terapią wspartą przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych [19]. Szczególnie obiecującym skojarzeniem lekowym jest połączenie bortezomibu z lenalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu, które jest obecnie badane przez *Southwest Oncology Group Trial* (tab. 1).

### **Bortezomib w leczeniu indukującym szpiczaka mnogiego**

Od ponad 40 lat standardowym leczeniem dla chorych z SzM, a szczególnie niekwalifikowanych do HDT/ASCT, jest podawanie melfalanu z prednizonem (MP). Terapia ta pozwala na uzyskanie średniego czasu przeżycia na poziomie 29–37 mies. [20]. Schemat VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) stosowany w terapii SzM od 25 lat pozwala na uzyskanie CR u mniej niż 10% chorych i wywołuje liczne objawy uboczne.

Leczenie I rzutu w terapii SzM ulega zmianom wraz z rozwojem nowych, bardziej efektywnych programów leczenia opartych na najnowszych doniesieniach naukowych. Schematy terapii oparte na zastosowaniu bortezomibu wykazują znaczącą skuteczność zarówno w leczeniu indukującym, poprzedzającym przeszczepienie komórek macierzystych, jak i u chorych niezakwalifikowanych do transplantacji. Leczenie bortezomibem wiąże się z szybką odpowiedzią terapeutyczną, wysokim odsetkiem całkowitej i częściowej remisji oraz wydłużeniem czasu do progresji choroby. Połączenie bortezomibu z tradycyjnie stosowanymi i nowymi lekami, takimi jak: melfalan-prednizon, deksametazon, doksorubicyna, talidomid-deksametazon czy lenalidomid-deksametazon okazuje się lepszym sposobem postępowania niż przyjęte dotychczas standardy.

Wyniki III fazy badania klinicznego VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone*) opublikowane w sierpniu 2008 r. na łamach *New England Journal of Medicine* wykazały, że dodanie bortezomibu do standardowego programu leczenia MP u wcześniej nieleczonych chorych, niekwalifikujących się do HDT/ASCT znacząco poprawia wyniki leczenia. Badanie to objęło 682 pacjentów, a kryterium włączenia była nieleczona, symptomatyczna, mierzalna choroba i wiek >65 lat. Dołączenie bortezomibu do standardowego leczenia wg schematu MP (VMP) doprowadziło do istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą chorych leczonych za pomocą MP (24 vs 16,6 mies.,  $p < 0,001$ ). Ocena uzyskanych wyników za pomocą oznaczenia stężenia białka M w surowicy i/lub moczu wykazała odsetek całkowitej remisji na poziomie 30% u chorych leczonych VMP i 4% przy zastosowaniu MP ( $p < 0,001$ ). Średni czas do progresji był o 7,4 mies. dłuższy w grupie chorych leczonych bortezomibem niż w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,48,  $p < 0,001$ ). Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 19,9 mies. dla grupy VMP i 13,1 mies. dla grupy MP. Dodatkowo kombinacja trójlekowa wykazała statystycznie znaczące wydłużenie czasu przeżycia i 40-procentową redukcję ryzyka zgonu ( $p = 0,0078$ ). W 16. mies. obserwacji po zakończeniu leczenia zmarło 45 pacjentów w grupie leczonej bortezomibem i 76 w grupie kontrolnej ( $p = 0,008$ ). W badaniu tym nie odnotowano wzrostu śmiertelności związanej z leczeniem, a odsetek zgonów był niższy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną [21]. W podsu-

powaniu należy podkreślić, że badanie VISTA wykazało skuteczność schematu VMP w ramach terapii I rzutu. Na podstawie wyników aktualnych badań powinno się rozważyć dołączenie talidomidu lub bortezomibu do melfalanu i prednizonu w leczeniu indukującym u chorych niekwalifikowanych do HDT/ASCT.

Należy podkreślić, że nowe programy leczenia wykazują wzmożone działanie jako terapia I rzutu choroby również u osób z niewydolnością nerek, wysokim ryzykiem cytogenetycznym i zaawansowaną chorobą kości. Korzystne wyniki badań klinicznych III fazy z zastosowaniem bortezomibu-melfalanu-prednizonu, bortezomibu-deksametazonu i bortezomibu-talidomidu-deksametazonu powinny ułatwić ustanowienie tych programów jako podstawowego leczenia dla nowo rozpoznanych przypadków SzM [22].

### **Bortezomib w powikłaniach szpiczaka mnogiego**

U ok. 30% chorych na SzM w chwili rozpoznania stwierdza się niewydolność nerek. Z tej grupy ok. 10% pacjentów wymaga dializoterapii [23, 24]. Współistnienie niewydolności nerek znacznie pogarsza rokowanie w SzM, co sprawia, że trwają poszukiwania skutecznych i bezpiecznych sposobów leczenia w tej grupie chorych.

Z badań przeprowadzonych w Narodowym Instytucie Raka w Stanach Zjednoczonych wynika, że klirens bortezomibu jest niezależny od funkcji nerek i standardowa dawka leku 1,3 mg/m<sup>2</sup> jest bezpieczna i dobrze tolerowana u chorych z łagodną i umiarkowaną postacią niewydolności nerek [25]. Wyniki badań Jaganatha i wsp. dowodzą, że współistnienie niewydolności nerek u chorych z nawrotowym i/lub opornym na leczenie SzM, leczonych bortezomibem, nie wywiera negatywnego wpływu zarówno na odsetek odpowiedzi, jak i toksyczność leczenia [26]. Również dializoterapia stosowana u chorych w trakcie leczenia bortezomibem w połączeniu z takimi lekami, jak deksametazon, talidomid i doksorubicyna, nie miała negatywnego wpływu na odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR – 75%, w tym CR – 25%, PR – 45%) w porównaniu z grupą chorych bez dysfunkcji nerek [27]. Podawanie bortezomibu chorym, u których wcześniej wdrożono dializoterapię, nie ma wpływu na aktywność leku. Wyniki badań Chanan-Khan i wsp. przeprowadzone u 24 chorych na SzM wymagających dializoterapii sugerują, że monoterapia bortezomibem lub w skojarzeniu z innymi lekami jest efektywna i dobrze tolerowana [28]. Z badań Mohrbachera i Levine'a wynika, że zastosowanie bortezomibu i deksametazonu może doprowadzić do cofnięcia się objawów zaawansowanej dysfunkcji nerek i zagrożenia dializoterapią [29].

Bortezomib w monoterapii i skojarzeniach jest korzystną opcją terapeutyczną także dla innych grup chorych o wysokim ryzyku, w tym tych, u których stwierdzono niekorzystne anomalie cytogenetyczne, np. delecję 13 [30]. Udowodniono także, że bortezomib wykazuje pozytywny wpływ na metabolizm kostny w przebiegu SzM. Lek wpływa hamująco na aktywność osteoklastów i jednocześnie pobudza działanie osteoblastów [31–33]. Rosinol i wsp. stwierdzili efektywność bortezomibu w naciekach pozaszpikowych w przebiegu SzM. Efektu tego nie obserwuje się po innych cytostatykach i talidomidzie [34].

Bortezomib w połączeniu z innymi cytostatykami wykazuje skuteczność w postaciach pozaszpikowych choroby, w tym

opornych na stosowane skojarzenia lekowe. Uważa się, że takiej aktywności nie ma talidomid, którego działanie jest uwarunkowane interakcją komórek szpiczakowych i mikrośrodowiska szpiku [35].

### Powikłania po leczeniu bortezomibem

Wśród powikłań po leczeniu bortezomibem najczęstsza jest mielosupresja, w tym szczególnie małopłytkowość i granulocytopenia. Małopłytkowość ma charakter cykliczny, przemijający, co warunkuje zachowanie 72-godzinnej przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku. W tym czasie następuje regeneracja płytek krwi. Nie obserwuje się oznak skumulowanej małopłytkowości, objawów skazy krwotocznej ani zależności spadków liczby płytek od stopnia zajęcia szpiku przez SzM. Wskazane jest utrzymanie liczby płytek powyżej 30–50 tys./ $\mu$ l z możliwością przetoczenia koncentratu tych krwinek przed każdym podaniem bortezomibu [10, 11, 42]. Granulocytopenia i niedokrwistość wymagają rutynowego postępowania. Częstość występowania infekcji i gorączki neutropenicznej jest nieznaczna. W związku z doniesieniami o zachorowaniach na półpasiec wskazane jest profilaktyczne stosowanie acyklowiru (Zovirax®).

Wśród powikłań niehematologicznych zwraca uwagę neurotoksyczność z możliwością wystąpienia polineuropatii – częściej czuciowej i bolesnej, rzadziej ruchowej, co jest obserwowane nawet u ok. 30% chorych leczonych bortezomibem [10, 11]. Wystąpienie objawów neuropatii nakazuje redukcję dawki leku ze standardowej – 1,3 mg/m<sup>2</sup> do 1 i 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Powikłanie to ma charakter odwracalny, tzn. dolegliwości ustępują przeważnie całkowicie po zakończeniu lub zaprzestaniu leczenia. Skuteczna w leczeniu może być gabapentyna (Neurontin®) lub amitryptylina.

Dolegliwości ze strony układu pokarmowego i astenia mają charakter istotny klinicznie, jednak rzadko są przyczyną zaniechania dalszego leczenia. Takie objawy, jak biegunka, nudności, wymioty i zaparcia, występują najczęściej podczas pierwszych dwóch cykli leczenia. Zaparcia mogą być skutkiem neuropatii autonomicznej w postaci niedrożności porażennej. Wymagane jest odpowiednie nawodnienie chorego, również za pomocą podania dożylnego płynów infuzyjnych, i ocena stężenia elektrolitów, co zapobiega dolegliwościom gastroenterologicznym i hipotonii ortostatycznej (tab. 2.).

Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMEA) ustaliła w bieżącym roku przeciwwskazanie do stosowania bortezomibu w postaci ostrej, rozlanej choroby naciekowej płuc i osierdzia w przebiegu SzM ze względu na zwiększone ryzyko zgonu w tej grupie chorych.

W podsumowaniu należy podkreślić, że bortezomib jest lekiem aktywnym w terapii różnych etapów SzM, szczególnie jeżeli jest stosowany w skojarzeniach z innymi lekami. Jego podawanie jest bezpieczne pod warunkiem monitorowania terapii w ośrodku specjalistycznym. Nie upośledza możliwości pozyskania komórek macierzystych do przeszczepu autologicznego, jak również wszczepiania się tych komórek po transplantacji [43]. Dalsze badania pozwolą na ocenę jego przydatności w leczeniu podtrzymującym, w skojarzeniach z nowymi lekami i przy powtórnych zastosowaniu.

### Piśmiennictwo

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.
- Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 225-47.

**Tabela 2.** Najczęstsze powikłania leczenia bortezomibem (na podstawie badań klinicznych SUMMIT, APEX, VISTA)

**Table 2.** Most common adverse events during bortezomib treatment (on the basis of clinical trials SUMMIT, APEX, VISTA)

Powikłania	SUMMIT n=202	APEX n=331	VISTA n=340
	liczba chorych (odsetek chorych)		
<b>powikłania hematologiczne:</b>			
małopłytkowość	81 (40)	115 (35)	178 (52)
neutropenia	38 (19)	62 (19)	165 (49)
niedokrwistość	42 (21)	87 (26)	147 (43)
<b>powikłania gastroenterologiczne:</b>			
nudności	111 (55)	190 (57)	164 (48)
biegunka	88 (44)	190 (57)	157 (46)
zaparcia	33 (16)	140 (42)	125 (37)
wymioty	55 (27)	117 (35)	112 (33)
<b>zaburzenia układu nerwowego:</b>			
obwodowa neuropatia	63 (31)	120 (36)	151 (44)
<b>inne:</b>			
gorączka	45 (22)	116 (35)	99 (29)
zmęczenie	83 (41)	140 (42)	98 (29)
wyniszczenie	50 (25)	75 (23)	77 (23)
wysypka	31 (15)	61 (18)	66 (19)

3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
4. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne na: <http://epid.coi.waw.pl/krrn/>.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer Mondial GLOBOCAN 2002 Database. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/>.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
7. Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T, Anderson KC. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 33-47.
8. Dicato M, Boccadoro M, Cavenagh J, Harousseau JL, Ludwig H, San Miguel J, Sonneveld P. Management of multiple myeloma with bortezomib: Experts review the data and debate the issues. *Oncology* 2006; 70: 474-82.
9. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Munshi N, Anderson KC. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1053-72.
10. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* 2006; 106: 1316-19.
11. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
12. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005; 104: 2141-48.
13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
14. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557-60.
15. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003; 101: 2377-80.
16. Niesvizky R, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Relationship between quality of response to bortezomib (btz) and clinical benefit in multiple myeloma (MM) in the APEX and SUMMIT studies. *Blood* 2006; 108: 1007a.
17. Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapse/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: 124a.
18. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1160-65.
19. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419-27.
20. Facon T, Mary JY, Pegourie B, et al. Dexamethasone-based regimen versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292-98.
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906-17.
22. Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Munshi N, Anderson KC. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1053-72.
23. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-26.
24. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
25. Mulkerin DL, Remick SC, Ramanathan RK, et al. A dose-escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract # 2032.
26. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103: 1195-200.
27. Chanan-Khan A, Miller KC. Velcade, Doxil and Thalidomide (VDT) is an effective salvage regimen for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1103-4.
28. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-6.
29. Mohrbacher A, Levine AM. Reversal of advanced renal dysfunction on bortezomib treatment in multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: abstract # 612.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: abstract # 568.
31. Zangari M, Esseltine D, Lee CK, et al. Response to bortezomib is associated to osteoblastic activation in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 131: 71-3.
32. Heider U, Kaiser M, Müller C, et al. Treatment of bortezomib increases osteoblast function in patients with multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: abstract # 965a.
33. Zangari M, Najarian KB, Esseltine DL, et al. The antimyeloma effect of bortezomib is associated with osteoblastic activity. *Blood* 2005; 106: abstract # 152a.
34. Rosinol L, Cibeira MT, Uribe C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 76: 405-8.
35. Dytfeld D, Matuszak M, Lewandowski K, Komarnicki M. Bortezomib in combination with thalidomide and dexamethasone – a successful treatment regimen in refractory extramedullary multiple myeloma. *Ann Hematol* 2008; 87: 253-4.
36. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood* 2007; 110: abstract # 450.
37. Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-62.
38. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. Velcade® – Thalidomide – Dexamethasone (VTD) versus Thalidomide – Dexamethasone (TD) in preparation for autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: abstract # 73.
39. Richardson P, Jagannath S, Raje N, et al. An open-label phase I/II study of the safety and efficacy of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone combination therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: abstract # 187.
40. Jagannath S, Bensinger B, Vesco R, et al. A phase II study of bortezomib (Velcade®), cyclophosphamide (Cytoxan®), thalidomide (Thalomid®) and dexamethasone as first line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: abstract # 188.
41. Chanan-Khan AA, Miller KC, DePaolo D, Padmanabhan S, Whitworth A, Ailawadhi S, Lee K, Czuczman MS. Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide (VDT) for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: abstract # 3614.
42. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, et al. Evaluation of the degree of thrombocytopenia and associated risk factors following bortezomib therapy for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 447a.
43. Alexanian R, Wang LM, Weber DM, et al. VTD (Velcade, thalidomide, dexamethasone) as primary therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2004; 104, 64a.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Halina Urbańska-Ryś**  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Klinika Hematologii  
ul. Ciołkowskiego 2  
93-510 Łódź