



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Artykuł redakcyjny/Editorial

Bortezomib w terapii skojarzonej: dwa, trzy czy cztery leki?



Bortezomib in combination therapy: two, three or four drugs?

Znaczna poprawa rokowania, jaką obserwujemy w ostatniej dekadzie u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego (SzP), jest przede wszystkim konsekwencją wprowadzenia do terapii nowych klas leków, w tym bortezomibu, pierwszego inhibitora proteasomu, oraz talidomidu i lenalidomidu z grupy leków immunomodulujących. Mechanizm działania bortezomibu w SzP jest złożony, jednak za jedną z głównych przyczyn jego aktywności uważa się pośrednią inhibicję czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). W licznych badaniach wykazano również synergizm działania bortezomibu z większością stosowanych w SzP klas leków. Obserwacje te przemawiają za stosowaniem bortezomibu przede wszystkim w terapii skojarzonej [1].

W obecnym numerze „Acta Haematologica Polonica” Jurczyszyn i wsp. [2] przedstawiają interesującą analizę skuteczności schematów chemioterapii zawierających bortezomib w leczeniu pierwszej linii SzP. Przegląd ten został poszerzony o aktualne wyniki badań klinicznych na podstawie doniesień z Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (*American Society of Hematology*; ASH) w 2012 r. Wybrane przez Autorów prace wskazują na coraz szerszy zakres zastosowań bortezomibu w leczeniu pierwszego rzutu, zarówno u kandydatów do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych hematopojezy (autoSCT), jak i osób starszych, niekwalifikujących się do tej procedury.

W odniesieniu do grupy kandydatów do autoSCT warto zwrócić uwagę na wiele badań potwierdzających wysoką aktywność i dobrą tolerancję trójlekowych schematów łączących bortezomib z deksametazonem oraz klasycznym cytostatykiem (schemat PAD z doksorubicyną, schemat VCD z cyklofosfamidem) lub lekiem immunomodulującym (schematy VTD z talidomidem i VRD z lenalidomidem). Na podstawie wyników badania II fazy EVOLUTION wydaje się, że dołączenie do tych protokołów czwartego leku nie przynosi dodatkowych korzyści, a może wiązać się ze zwiększonym

ryzykiem powikłań [3]. Trójlekowe schematy z bortezomibem są więc obecnie uważane za optymalny sposób redukcji klonu nowotworowego przed autoSCT. Nadal brakuje jednak dużych badań randomizowanych III fazy, które pomogłyby wybrać najskuteczniejszy z tych schematów, a także ustalić właściwą liczbę cykli chemioterapii w leczeniu indukującym. Niestety, w tym miejscu należy również przypomnieć, że w warunkach polskich nadal nie ma możliwości refundacji leczenia bortezomibem w pierwszej linii terapii SzP u kandydatów do autoSCT.

Analizowane przez Autorów prace ilustrują również pewną niekonsekwencję w planowaniu badań klinicznych w SzP, która utrudnia wyciąganie przydatnych klinicznie wniosków. Interpretacja wpływu ocenianej terapii na czas całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) chorych na SzP jest zawsze skomplikowana ze względu na dużą ilość i heterogenność kolejnych linii leczenia. Jednak różnicowanie ramion leczenia w zakresie wielu elementów terapii (leczenie indukujące, konsolidujące, podtrzymujące) może być źródłem dodatkowych komplikacji. Przykładem takich problemów jest omawiane przez Autorów badanie HOVON65/GMMG-HD4 [4]. W badaniu tym wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w grupie pacjentów leczonych w indukcji schematem PAD w porównaniu z leczeniem standardowym VAD [4]. Dodatkowo, zastosowano jednak różniące się leczenie podtrzymujące – bortezomib w ramieniu PAD i talidomid w ramieniu VAD. Z tych względów trudno jest ustalić, na ile osiągnięte przedłużenie OS jest konsekwencją innego leczenia indukującego, a na ile zależy ono od różnic w terapii podtrzymującej. Bardzo podobna sytuacja dotyczy także badania Palumbo i wsp. [5] porównującego czterolekowy schemat VMPT z trójlekowym schematem VMP w populacji chorych niekwalifikujących się do autoSCT. Wydaje się, że wybór przez badaczy prostszej konstrukcji badań lub wprowadzenie kolejnej randomizacji na etapie terapii podtrzymującej znacznie uprościłyby interpretację końcowych efektów leczenia.

Większość pacjentów w Polsce otrzymuje bortezomib z powodu SzP nawrotowego lub opornego na leczenie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Od niedawna istnieje również możliwość refundacji tego leku w pierwszej linii terapii w określonych populacjach chorych niekwalifikujących się do autoSCT. W odniesieniu do obu tych grup pacjentów należy ostrożnie interpretować dane z badań klinicznych, które sugerują dobrą tolerancję złożonych schematów leczenia. Chorzy włączani do badań klinicznych podlegają istotnej preselekcji ze względu na stan sprawności, choroby towarzyszące oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia. Niestety, w konsekwencji tak skonstruowanych kryteriów kwalifikacji badane grupy chorych często znacznie odbiegają od typowego profilu pacjentów z nawrotowym/opornym SzP lub w zaawansowanym wieku spotykanych w rutynowej praktyce hematologicznej.

Z tych względów ważnym zadaniem lekarza prowadzącego terapię jest racjonalne rozważenie potencjalnych korzyści z intensywniejszego leczenia względem ryzyka kumulacji toksyczności, w tym szczególnie mielotoksyczności i polineuropatii. W przypadku stosowania schematów trójlekowych, takich jak PAD lub VCD, w populacjach chorych starszych lub obciążonych innymi chorobami zaleca się redukcję dawek poszczególnych leków zgodnie z wytycznymi European Myeloma Network (EMN) [6]. Uzasadniony może być także wybór mniej toksycznego schematu dwulekowego VD (bortezomib z deksametazonem). Natomiast w sytuacji wystąpienia neutropenii i zależnych od niej powikłań infekcyjnych dalsza redukcja dawkowania powinna dotyczyć głównie leków prawdopodobnie odpowiedzialnych za ten rodzaj toksyczności, a więc leków alkilujących (melfalan, cyklofosfamid) i dokso-rubicyny. Należy podkreślić, że właściwe dawkowanie w ramach terapii skojarzonej ma większą szansę zapewnienia odpowiedniej sumarycznej ekspozycji na bortezomib, co jest podstawowym warunkiem skuteczności takiego leczenia.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Kapoor P, Ramakrishnan V, Rajkumar SV. Bortezomib combination therapy in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2012;49:228-242.
- [2] Jurczyszyn A, Grząsko N, Zaucha JM. Dwu-, trzy- i czterolekowe schematy w leczeniu pierwszoliniowym szpiczaka plazmocytozy z uwzględnieniem efektów terapii z zastosowaniem bortezomibu. *Acta Haematol Pol* 2014;51. numer xx-xx.
- [3] Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375-4382.
- [4] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.
- [5] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, 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;28:5101-5109.
- [6] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118:4519-4529.

Krzysztof Jamroziak*

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii,
Warszawa, Polska

*Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Instytutu
Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14,
02-776 Warszawa, Polska
Adres email: krzysztof.jamroziak@wp.pl (K. Jamroziak)

Otrzymano: 14.02.2014

Zaakceptowano: 20.02.2014

Dostępne online: 03.03.2014

0001-5814/

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.02.004>

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów, Instytut Hematologii

i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp.
z o.o. All rights reserved.