

Zastosowanie bortezomibu w I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego i niewydolność nerek

Bortezomib in the first-line treatment of patients with plasma cell myeloma and renal failure

Agnieszka Kopacz

Kliniczny Oddział Hematologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Rzeszów

Streszczenie

W pracy przedstawiono opis leczenia 2 chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego (PCM) z towarzyszącą niewydolnością nerek, u których w I linii leczenia zastosowano schematy chemioterapii oparte na bortezomibie. Szpiczak plazmocytoowy jest chorobą nowotworową charakteryzującą się monoklonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, nadal nieuleczalną. Jednym z najpoważniejszych problemów w przebiegu PCM pozostaje uszkodzenie nerek, które występuje u 20-25% chorych z nowo rozpoznany PCM i u 50% pacjentów z chorobą nawrotową/oporną na leczenie. Wprowadzenie do leczenia nowych leków, w tym bortezomibu, pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej u większości chorych. Zastosowanie bortezomibu w I linii leczenia, w skojarzeniu z deksametazonem i innymi cytostatykami, daje szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 80-90% chorych. Przedstawione w pracy przypadki dowodzą skuteczności i bezpieczeństwa bortezomibu w leczeniu chorych na PCM i niewydolność nerek.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytoowy, I linia leczenia, niewydolność nerek, bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 1–6

Abstract

In the present paper we describe 2 cases of plasma cell myeloma (PCM) and renal insufficiency to whom bortezomid was administered as first-line treatment. Plasma cell myeloma is a malignant disease characterised by excessive proliferation of monoclonal plasmacytic cells. It is still considered as an incurable disease. One of the severest problems in the course of this disease is the renal failure, which occurs in 20-25% of newly diagnosed patients and 50% of those having the relapsed/refractory disease. Introduction of the novel drugs such as bortezomib into the therapy of PCM, allowed to obtain a response to treatment in the majority of patients. Administration of bortezomib to the first-line treatment in association with dexamethasone and other cytostatics may result in response in 80-90% patients. Presented cases proof the efficacy and safety of bortezomib in treatment of patients with PCM and renal failure.

Key words: plasma cell myeloma, first-line treatment, renal failure, bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 1–6

Adres do korespondencji: Agnieszka Kopacz, Kliniczny Oddział Hematologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel.: 17 866 66 09, faks: 17 866 66 08, e-mail: amk66@op.pl

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) to nowotworowa proliferacja jednego klonu komórek plazmatycznych zwykle produkujących monoklonalne immunoglobuliny. Stanowi 1% wszystkich nowotworów oraz około 15% wszystkich hemocytopatii [1]. Dotyczy głównie osób starszych; mediana wieku pacjentów w chwili rozpoznania wynosi 60–70 lat [1]. Komórki szpiczakowe, wzrastając w szpiku kostnym, powodują zmiany destrukcyjne w kościach (zmiany osteolityczne, osteopenię czy patologiczne złamania). Inne zmiany związane z rozwojem szpiczaka obejmują hiperkalcemię, uszkodzenie nerek, niedokrwistość oraz infekcje. Objawy choroby opisane w jednej z retrospektywnych analiz 1027 pacjentów z rozpoznaniem PCM obejmowały: niedokrwistość (78%), bóle kostne (58%), podwyższone stężenie kreatyniny (48%), zmęczenie/ogólne osłabienie (32%), hiperkalcemię (28%), zmniejszenie masy ciała (24%) [2]. Częścią postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na PCM jest określenie czynników prognostycznych w celu identyfikacji pacjentów z niekorzystnym przebiegiem choroby/skróconym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*), co umożliwia wybór odpowiedniej strategii postępowania o największych korzyściach terapeutycznych [3]. Nadal stosuje się podział chorych na tych, którzy są kandydatami do chemioterapii w dużych dawkach wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) oraz niekwalifikujących się do tej procedury [4].

Uszkodzenie nerek jest jednym z najpoważniejszych problemów klinicznych w przebiegu PCM. Występuje u 20–25% chorych z nowo rozpoznaniem szpiczakiem i u do 50% pacjentów z chorobą nawrotową/oporną na leczenie. Mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek do niedawna wynosiła poniżej 24 miesięcy [5]. Uległa ona znacznej poprawie po wprowadzeniu do leczenia nowych leków — inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących. Czas przeżycia chorych, u których uzyskano wycofanie się niewydolności nerek, jest podobny do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowymi stężeniem kreatyniny i przesączaniem kłębuszkowym. Leczenie niewydolności nerek w szpiczaku obejmuje eliminację leków nefrotoksycznych i współistniejących zaburzeń pogarszających funkcje nerek, leczenie przyczynowe szpiczaka, usunięcie białka monoklonalnego i łańcuchów lekkich oraz leczenie

nerkozastępcze. Upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek jest czynnikiem gorszego rokowania, nie jest natomiast przeciwwskazaniem do leczenia przeciwnowotworowego.

Schematami leczniczymi proponowanymi chorym niekwalifikującym się do auto-HSCT są MPT (melfalan, prednizon, talidomid)/CDT (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon)/VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). W warunkach polskich leczenie bortezomibem w I linii nie jest refundowane u wszystkich chorych z rozpoznaniem PCM. Kryteriami umożliwiającymi zastosowanie chemioterapii według chematu VMP w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) są wiek 75 lub więcej lat, niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m²) oraz wysokie ryzyko cytogenetyczne.

W terapii chorych na PCM nowo rozpoznanego i PCM nawrotowego/opornego na leczenie ze współistniejącą niewydolnością nerek leczeniem z wyboru jest zastosowanie bortezomibu, który powoduje szybkie obniżenie stężenia nefrotoksycznych łańcuchów lekkich i zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych. Ponadto hamuje on angiogenezę i procesy naprawy DNA oraz ogranicza procesy zapalne w kanalikach nerkowych. Klirens bortezomibu nie zależy od funkcji nerek [5]. Leczenie bortezomibem w kombinacji z melfalanem lub doksorubicyną i deksametazonem istotnie zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie — powoduje poprawę funkcji nerek u 2/3 chorych. Bortezomib jest lekiem dobrze tolerowanym (brak różnic w zakresie toksyczności między grupami chorych z niewydolnością nerek oraz z ich prawidłową ich funkcją) [4].

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Pacjentka w wieku 69 lat została przyjęta na Oddział Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie z podejrzeniem PCM. Od około pół roku zgłaszała postępujące osłabienie, bóle kostne; w badaniach kontrolnych stwierdzano niedokrwistość. W czerwcu 2013 roku była hospitalizowana na oddziale chorób wewnętrznych szpitala rejonowego, gdzie przeprowadzono diagnostykę przewodu pokarmowego — nie znaleziono wówczas przyczyny niedokrwistości. Pacjentka była istotnie obciążona chorobami przewlekłymi, w tym chorobą niedokrwienną serca (przeżyła zawał serca oraz angioplastykę wieńcową [2008 r.]), niewydolnością serca w II klasie według *New York Heart Association* (NYHA), nadciśnieniem tętniczym.

Ponadto w 2010 roku przebyła lewostronną mastektomię z powodu raka sutka. W czasie przyjęcia na oddział pacjentka była w średnim stanie ogólnym. W badaniach stwierdzono: niedokrwistość normocytową (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,8 g/dl, liczba krwinek białych [WBC, *white blood cells*] 8,2 G/l, liczba płytek [PLT, *platelets*] 253 G/l), nieprawidłowe parametry biochemiczne wydolności nerek (stężenie mocznika 40 mg/dl, stężenie kreatyniny 1,85 mg/dl, wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] 27 ml/min/1,73 m²), podwyższone stężenia: białka w surowicy — 10,8 g/dl, immunoglobuliny IgG — 66,39 g/l oraz β_2 -mikroglobuliny — 15,9 ng/ml, prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, białkomocz dobowy 1386 mg. W mielogramie stwierdzono nacieki szpiku komórkami plazmatycznymi (32%) o różnym stopniu dojrzałości. W surowicy wykazano obecność białka monoklonalnego IgG lambda (ilościowa zawartość 52,5 g/l), stosunek stężeń łańcuchów lekkich (FLC, *free light chains*) immunoglobulin kappa/lambda był nieprawidłowy i wynosił 0,0407. Diagnostykę uzupełniono o badania obrazowe, między innymi tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) kości — stwierdzono obecność rozrzedzonej struktury warstwy korowej bliższego odcinka trzonu prawej kości udowej na długości około 6,5 cm, poza tym bez cech destrukcji. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań rozpoznano PCM IgG lambda w stadium zaawansowania IIB według Durie-Salmona, w III stadium według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*). Podczas hospitalizacji obserwowano systematyczne pogarszanie się parametrów nerkowych, do maksymalnie: stężenia mocznika — 117 mg/dl, stężenia kreatyniny — 7,66 mg/dl, wartości GFR — 5,1 ml/min/1,73 m². Pacjentka była kilkakrotnie konsultowana nefrologicznie; została zakwalifikowana do leczenia nerkozastępczego w trakcie podawania chemioterapii. Po przeanalizowaniu stanu pacjentki, chorób współistniejących i wyników badań wykonanych podczas hospitalizacji chorą zakwalifikowano do leczenia w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego pacjentów nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii w połączeniu z przeszczepem komórek krwiotwórczych”; 5 sierpnia 2013 roku rozpoczęto pierwszy kurs leczenia VMP (*Velcade*® w dawce 2,6 mg podskórnie w dobach 1., 4., 8. i 11., *Alkeran*® w dawce 4 mg w dobach 1.–4. oraz *Encorton*® w dawce 100 mg w dobach 1.–4.). Równocześnie z chemioterapią rozpoczęto leczenie nerkozastępcze,

prowadząc codzienną hemodializę (HD) w trakcie pierwszych 4 dni cyklu, następnie 3 × w tygodniu. Tolerancja leczenia była dobra. W leczeniu wspomagającym stosowano preparaty *Heviran*® 2 × 400 mg doustnie (p.o., *per os*) i *Clexane*® 40 mg/dobę. Podczas hospitalizacji, ze względu na niedokrwistość, chora wymagała przetoczenia 2 j. koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Badania przed drugą częścią pierwszego kursu według schematu VMP wykazały między innymi następujące wartości poszczególnych parametrów: hematokryt (Ht) — 29,2%, Hb — 9,5%, liczba erytrocytów (E) — 3,09 G/l, leukocytoza (L) — 8,2 G/l, PLT — 452 G/l. W badaniach biochemicznych stwierdzono: odczyn Biernackiego (OB) — 45/83 mm/h, stężenia mocznika — 62 mg/dl, stężenie kreatyniny — 6,61 mg/dl, GFR — 6,2 ml/min/1,73 m², stężenie wapnia — 2,31 mmol/l, stężenie białka w surowicy 8,5 g/dl, stężenie albumin — 4,1 g/dl, stężenie IgG — 28,36 g/l. Dalszą chemioterapię rozpoczęto zgodnie z planem (22. doba), kontynuowano leczenie nerkozastępcze (3 × w tygodniu). W pierwszej dobie chemioterapii chora zagróżkowała powyżej 38°C z pogorszeniem stanu ogólnego, dusznością spoczynkową, obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz saturacji (SatO₂). Rozpoznano prawostronne zapalenie płuc z obecnością płynu w jamach opłucnowych. W badaniu angio-CT wykluczono proces zatorowo-zakrzepowy. Dodatkowo w posiewie moczu wyhodowano wielooporny szczep *Proteus mirabilis* ESBL (+). Do leczenia włączono szerokospektralną antybiotykoterapię w dawkach dostosowanych do funkcji nerek (na podstawie wyników badań mikrobiologicznych). Po uzyskaniu poprawy kontynuowano chemioterapię; dalszy przebieg był pozbawiony powikłań.

W czasie przyjęcia do drugiego kursu terapii według schematu VMP stan pacjentki był dobry; stwierdzono normalizację biochemicznych parametrów wydolności nerek: stężenie mocznika — 51 mg/dl, stężenie kreatyniny — 0,97 mg/dl, GFR — powyżej 60 ml/min/1,73 m². Chora stała się niezależna od przetoczeń preparatów krwi (odsetek Hb 10,1 g/dl). Stwierdzono normalizację parametrów aktywności szpiczaka: stężenie białka w surowicy — 6,2 g/dl, stężenie IgG — 10,92 g/l, brak odchyłań w badaniu neurologicznym. Chemioterapia przebiegła bez powikłań. Od trzeciego kursu leczenie kontynuowano w ramach hospitalizacji jednodniowej. Tolerancja leczenia była dobra — bez powikłań zapalnych i objawów ze strony układu nerwowego. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych utrzymywały się prawidłowe wartości w zakresie morfologii krwi oraz parametrów wydolności narząd-

dowej. Pacjentka była leczona zgodnie z planem; nie wymagała zmiany dawkowania leków/odroczenia terminu chemioterapii. W badaniach służących ocenie terapii przeprowadzonych po czterech kursach zgodnie ze schematem VMP potwierdzono bardzo dobrą odpowiedź na leczenie — uzyskano bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*) (mielogram bez dowodów na obecność procesu naciekowego ze strony komórek plazmatycznych, plazmocyty stanowiły 1% komórek szpiku, ilościowa zawartość białka monoklonalnego 2,7 g/l, stosunek stężeń FLC immunoglobulin w surowicy kappa/lambda w normie, w moczu brak białka monoklonalnego). Pacjentka otrzymała w sumie 9 kursów chemioterapii według schematu VMP, zgodnie z programem NFZ, z dobrą tolerancją. Badania wykonane po zakończeniu terapii potwierdziły utrzymywanie się bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie.

Przypadek 2.

Pacjenta w wieku 72 lat w sierpniu 2013 roku poddano hospitalizacji na oddziale wewnętrznym szpitala rejonowego z powodu schyłkowej niewydolności nerek, był hemodializowany. Na podstawie mielogramu (obecność 35% dysplastycznych komórek plazmatycznych) i wysokiego stężenia IgA wysunięto podejrzenie PCM. Pacjent został przekazany na Oddział Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie. W wywiadzie stwierdzono trwające od kilku lat leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego i przerostu gruczołu krokowego. Wyniki badań laboratoryjnych w czasie przyjęcia były następujące: morfologia krwi — stężenie Hb 11,4 g/dl, liczba WBC — 6,6 G/l, liczba PLT — 229 G/l; w leukogramie obecność 2% komórek plazmatycznych. W badaniach biochemicznych stwierdzono: stężenie mocznika — 95 mg/dl, stężenie kreatyniny — 10,24 mg/dl, GFR 5,3 ml/min/1,73 m², stężenie wapnia — 2,74 mmol/l, stężenie białka w surowicy — 7,4 g/dl, stężenie albuminy — 4,0 mg/dl, stężenia IgG — 4,3 g/l, IgA — 4,34 g/l, IgM — poniżej 0,25 g/l, stężenie β_2 -mikroglobuliny — powyżej 40 ng/ml, białkomocz dobowy 1745 mg/dobę. W surowicy wykazano obecność białka monoklonalnego w podwójnej strefie — IgG lambda i FLC lambda; stężeń FLC immunoglobulin kappa/lambda był nieprawidłowy i wynosił 0,0005. W badaniach obrazowych uwidoczniono obecność niecharakterystycznych obszarów rozrzedzeń kostnych w kościach obřęczy miednicy, poza tym bez zmian typowych dla *plasmocytoma* i bez obecności patologicznej masy tkankowej wnikaćej w obřęć

kanalu kręgowego, wysokość trzonów kręgow była zachowana. Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano PCM — chorobę FLC lambda o stopniu zaawansowania klinicznego IIIB według Durie-Salmona, w III stadium według ISS. Chorego zakwalifikowano do leczenia w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego pacjentów nowo zdiagnozowanych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii w połączeniu z przeszczepem komórek krwiotwórczych”. Pierwszy kurs chemioterapii według schematu VMP rozpoczęto 28 sierpnia 2014 roku. Chory otrzymał dawki bortezomibu w 1. i 4. dobie. W 8. dobie chemioterapii (przed 3. dawką preparatu *Velcade*®) przerwano podawanie leku ze względu na stan gorączkowy poprzedzony dreszczami z istotnym wzrostem parametrów ostrego procesu zapalnego. W leczeniu zastosowano szerokospektralną antybiotykoterapię. Po poprawie kontynuowano chemioterapię, podając preparat *Velcade*® w dobach 22., 25., 29. i 32. Po pierwszym kursie chemioterapii uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę samopoczucia chorego. Badania laboratoryjne po dwóch kursach zgodnych ze schematem VMP wykazały następujące wartości poszczególnych parametrów: stężenie Hb — 9,6 g/dl, liczba WBC — 8,2 G/l, liczba PLT — 328 G/l, stężenie mocznika — 112 mg/dl, stężenie kreatyniny — 4,47 mg/dl, GFR — 13,9 ml/min/1,73 m² (pacjent hemodializowany 3 × w tygodniu), stężenie białka w surowicy — 5,9 g/l, obniżenie stężenia IgA do 0,54 g/l. Chory nie wymagał toczenia kkc ani stosowania leków przeciwbólowych; w konsultacji neurologicznej nie stwierdzono cech polineuropatii. Podczas czwartego kursu chemioterapii według schematu VMP chory zgłosił silne palenie i pieczenie stóp oraz osłabienie siły mięśniowej obu kończyn dolnych. Był konsultowany neurologicznie — rozpoznano polineuropatię II stopnia. Odstąpiono od podania czwartej dawki bortezomibu w ramach pierwszej części czwartego kursu chemioterapii, a do leczenia włączono preparat gabapentyny. Leczenie odroczone do czasu zmniejszenia dolegliwości. Pacjent pozostawał pod kontrolą hematologiczną oraz neurologiczną. Zgłaszał systematyczną poprawę — ustępowanie dolegliwości bólowych i parestezji obejmujących podeszwy stóp. W kontrolnym badaniu neurologicznym stwierdzono cechy polineuropatii I stopnia. Podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia bortezomibem w dotychczasowej dawce.

Na podstawie badań wykonanych po czterech kursach według schematu VMP oceniono wynik

leczenia jako bardzo dobry, uzyskano całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). Metodą immunofiksacji nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego, a stosunek FLC w surowicy był prawidłowy (κ/λ 0,3964). W ocenionym mielogramie plazmocyty stanowiły 2% komórek szpiku. Leczenie kontynuowano w ramach hospitalizacji jednodniowej (hemodializoterapia $3 \times$ w tygodniu w ośrodku, w miejscu zamieszkania). Pacjent nie wymagał leczenia przeciwbólowego. Badania laboratoryjne wykonane po sześciu kursach chemioterapii potwierdziły utrzymywanie się CR. Natomiast w CT kośćca stwierdzono obecność licznych (maks. do 9 mm) ognisk osteolitycznych w obrębie wszystkich kręgów szyjnych, piersiowych, lędźwiowych, w żebrach i w łopatkach; wykazano obecność ognisk osteolitycznych o średnicy do 27 mm (*plasmacytoma*). Wysunięto podejrzenie progresji choroby; przeprowadzono radioterapię na lewą kość biodrową dawką 20 Gy stosowaną przez 5 dni i kontynuowano leczenie według schematu VMP. Pacjent otrzymał w sumie dziewięć kursów wyżej opisanej chemioterapii. Pozostaje pod kontrolą w poradni hematologicznej. W badaniach kontrolnych nie ma cech wznowy choroby, ale pacjent nadal wymaga hemodializoterapii.

Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się komórek B w końcowym etapie różnicowania. Stanowi około 1% wszystkich nowotworów oraz około 15% pierwotnych nowotworów hematologicznych. Jest chorobą o nieznanym etiologii i dotyczy głównie osób w starszym wieku [1]. Zachorowalność na PCM w Europie Zachodniej jest szacowana na 5,6:100 000 populacji. Systematycznie zwiększa się liczba chorych na szpiczaka, którzy osiągnęli 65. rok życia. Około połowa chorych ma ponad 70 lat, a 20–30% — więcej niż 80 lat [3]. Szpiczak częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1) oraz 2-krotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej [3, 4]. Kliniczny początek choroby jest najczęściej mało charakterystyczny, a jej przebieg zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na terapię [1]. U większości pacjentów z rozpoznaniem PCM występują objawy związane z naciekiem przez komórki plazmatyczne szpiku kostnego oraz innych narządów, w tym nerek [2].

Obecnie nie istnieje terapia umożliwiająca wyleczenie chorych na PCM. Czas przeżycia leczonych osób wynosi średnio kilka lat. Leki wprowadzone do terapii w ostatniej dekadzie pozwoliły

na znaczące wydłużenie przeżycia bez progresji (PFS, *progression-free survival*), a także OS. Poprawa w zakresie PFS i OS dotyczy grupy młodszych chorych — w grupie starszych pacjentów jest mniej zaznaczona, zaś w grupie powyżej 75. roku życia nie obserwuje się jej [6, 7].

Bortezomib odwracalnie hamuje aktywność proteasomu, kompleksu enzymów odpowiedzialnych za wewnątrzkomórkowy rozkład ubikwitynowanych białek i śmierć komórki. Powoduje szybką redukcję nefrotoksycznych FLC, zmniejsza ekspresję molekuł adhezyjnych, hamuje angiogenezę i procesy naprawy DNA, ogranicza procesy zapalne w kanalikach nerkowych. Metabolizm bortezomibu nie zależy od klirensu kreatyniny [5]. Bortezomib stosowano z powodzeniem zarówno w leczeniu I linii, jak i w terapii chorych opornych i z nawrotem szpiczaka. W skojarzeniu z deksametozonem i innymi cytostatykami uzyskano 80–90% odpowiedzi leczniczych w przypadku nowych zachorowań i 35% u chorych opornych i z nawrotem. Dimopoulos i wsp. [8, 9] oceniali skuteczność, bezpieczeństwo i odpowiedź na leczenie u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek leczonych według schematu VMP w porównaniu ze schematem MP (melfalan i prednizon). Odsetek odpowiedzi na leczenie był istotnie wyższy w grupie poddanej terapii z zastosowaniem bortezomibu (70% *v.* 43%), w tym odsetek odpowiedzi całkowitych wynosił 28% w porównaniu z 4%. Przeżycie całkowite w grupie chorych z niewydolnością nerek leczonych według schematów VMP i MP był dłuższe w pierwszej z nich; poprawę wydolności nerek uzyskano, odpowiednio, u 44% i 34% chorych. Wykazano, że wiek poniżej 75 lat i GFR przekraczający 30 ml/min są najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi poprawy funkcji nerek [8–10].

W badaniu APEX porównano wyniki leczenia bortezomibem i dużymi dawkami kortykosteroidów. We wszystkich punktach końcowych badania, takich jak: odsetek odpowiedzi na leczenie, mediana przeżycia, PFS, uzyskane wyniki wskazywały na większą skuteczność bortezomibu, niezależnie od klirensu kreatyniny. Spośród 68 pacjentów z PCM (18 wcześniej leczonych i 50 z nowo rozpoznany szpiczakiem), z ostrą niewydolnością nerek, leczonych według schematu BDD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) poprawę funkcji nerek odnotowano u 62% chorych [11, 12]. Doświadczenia grupy włoskiej przedstawili w swojej pracy Morabito i wsp. [13], analizując 117 chorych na szpiczaka i niewydolność nerek, w tym 14 dializowanych, leczonych bortezomibem w monoterapii

lub w skojarzeniu z talidomidem, deksametazonem, doksorubicyną, cyklofosfamidem. Odpowiedź, co najmniej częściową, uzyskano u 83 ze 113 (73%) chorych (4 chorych wyłączono z badania), w tym odpowiedź całkowitą lub prawie całkowitą — u 27%. Poprawę wydolności nerek obserwowano u 41% chorych, u 3 z 14 pacjentów odstąpiono od leczenia nerkozastępczego. Chanan-Khan i wsp. [14] wykazali, że spośród 24 dializowanych chorych na PCM leczonych bortezomibem 75% uzyskało odpowiedź na leczenie, a u 4 chorych możliwe było odstąpienie od dializ. Analiza 32 chorych na nowo rozpoznanego PCM współistniejącego z niewydolnością nerek leczonych konwencjonalnie, 47 otrzymujących leki immunomodulujące i 17 bortezomib dowiodła, że poprawa funkcji nerek istotnie częściej występowała u chorych poddanych terapii nowymi lekami, a bortezomib i klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min były niezależnymi czynnikami korelującymi z uzyskaniem przynajmniej częściowej odpowiedzi nerkowej [15].

Przeważającą część chorych na PCM stanowi grupa pacjentów po 65. roku życia, często obciążonych chorobami współistniejącymi [3]. Chorzy ci wymagają szczególnej uwagi zarówno przy wyborze stosownej terapii, jak i dawek leków, aby leczenie było skuteczne przy maksymalnie ograniczonej toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Takie możliwości daje nowoczesna terapia, między innymi z zastosowaniem bortezomibu. W randomizowanym badaniu VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*), obejmującym 655 chorych w starszym wieku niekwalifikujących się do auto-HSCT, zastosowano bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP). Wykazano w nim wydłużenie mediany OS o 13,3 miesiąca w porównaniu z grupą leczoną według schematu MP [7, 16].

Piśmiennictwo

- Jurczyszyn A., Skotnicki A.B. Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010: 3–15.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. i wsp. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin. Proc. 2003; 78: 21.
- Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Mańko J. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego na rok 2012. Acta Haematol. Pol. 2012; 43: 4–47.
- Dmoszyńska A. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego w starszym wieku niebędących kandydatami do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (autoSCT). Acta Haematol. Pol. 2013; 44: 110–115.
- Usnarska-Zubkiewicz L., Dębski J., Kuliczkowski K. Jak obecnie leczyć chorego na szpiczaka mnogiego z niewydolnością nerek? Acta Haematol. Pol. 2011; 42: 215–225.
- Kristinsson S.Y., Landgreen O., Dickman P.W. i wsp. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 1993–1999.
- Harousseau J.L., Palumbo A., Richardson P.G. i wsp. Superior outcomes associated with complete response In newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. Blood 2010; 116: 3743–3750.
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. i wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma; a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4976–4984.
- Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavianopoulou M. i wsp. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib based regimens, identification of predictive factors. Clin. Lymphoma Myeloma 2009; 9: 302–306.
- Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. i wsp. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. Cancer 2005; 103: 1195–1200.
- San Miguel J.F., Richardson P.G., Sonneveld P. i wsp. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. Leukemia 2008; 22: 842–849.
- Ludwig H., Adam Z., Hajek R. i wsp. Light chain induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethason in multiple myeloma: results of a phase II study. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4635–464.
- Morabito F., Gentile M., Ciulli S. i wsp. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. Eur. J. Haematol. 2010; 84: 223–228.
- Chanan-Khan A., Kaufman J.L., Mehta J. i wsp. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. Blood 2007; 109: 2604–2606.
- Roussou M., Kastritis E., Migkou M. i wsp. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. Leukemia Res. 2010; 34: 1395–1397.
- Dimopoulos M.A., Richardson P.G., Schlag R. i wsp. VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well-tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6086–6093.