

Skuteczność, tolerancja i powikłania towarzyszące leczeniu za pomocą VMP u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

The efficacy, tolerance and adverse events during treatment with VMP in plasma cell myeloma patients

Aleksandra Anna Łanocha, Katarzyna Stankiewicz

Klinika Hematologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Streszczenie

Przedstawiono opis dwojga chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM) leczonych w I linii za pomocą schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Pierwszy opis przypadku dotyczy 76-letniej pacjentki zakwalifikowanej do leczenia według schematu VMP. Chora otrzymała łącznie 3 cykle leczenia, które były powikłane infekcjami, zakrzepicą żył kończyny dolnej prawej, epizodem drgawkowym oraz pancytopenią. Następnie pacjentkę poddano radioterapii zmian w kościach czaszki okolicy ciemieniowej (20 Gy/g). Ze względu na wiek chorej, liczne powikłania związane z leczeniem VMP i odstępstwa od programu terapeutycznego z użyciem bortezomibu pacjentkę zakwalifikowano do leczenia cyklofosfamidem z prednizonem. Drugi przypadek dotyczy 68-letniego pacjenta z ustalonym rozpoznaniem PCM oraz towarzyszącą niewydolnością nerek leczonego według schematu VMP. Po 5 cyklach leczenia chory ten uzyskał bardzo dobrą odpowiedź częściową. Oba przypadki ilustrują skuteczność, tolerancję oraz powikłania związane z leczeniem VMP w grupie chorych w starszym wieku oraz u osób z niewydolnością nerek.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, bortezomib, powikłania, niewydolność nerek

Hematologia 2014; 6, supl. A: 24–30

Abstract

In this paper we describe two patients with plasma cell myeloma (PCM) treated with bortezomib-containing regimen VMP (bortezomib, melphalan, prednisone); the first case was 76-years-old woman who was qualified to VMP treatment. She obtained 3 cycles of chemotherapy, which were complicated by infections, deep venous thrombosis right lower limb, seizure and pancytopenia. Following she was qualified to radiation therapy because of changes in the parietal bone of skull (20 Gy/g). Due to patient's age, many adverse events associated with VMP treatment and defections from therapeutic program with bortezomib patient was qualified to the treatment with cyclophosphamide and prednisone. The second case of 68-year-old patient with PCM and concomitant renal failure was treated with VMP. He achieved very good partial response after 5 cycles of chemotherapy. This report reveals therapeutic efficacy, tolerance and adverse events associated with VMP treatment in elderly patients and accompanying renal failure with plasma cell myeloma.

Key words: plasma cell myeloma, bortezomib, adverse events, renal failure

Hematologia 2014; 6, supl. A: 24–30

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego charakteryzującym się klonalną proliferacją atypowych plazmocytów zwykle produkujących białko monoklonalne [1, 2]. W Europie Zachodniej zachorowalność na PCM szacuje się na 5,6:100 000 populacji, a mediana wieku wynosi 70 lat. Systematycznie zwiększa się liczba chorych z tym nowotworem, którzy osiągnęli 65. rok życia. Przynajmniej połowa chorych ma ponad 70 lat, a 20–30% — więcej niż 80 lat, natomiast zachorowalność w grupie chorych powyżej 75. roku życia wynosi 46:100 000 [3, 4]. Zaburzenia czynności nerek (ostre i przewlekłe) występują u 15–20% chorych na PCM w momencie rozpoznania choroby, a u około 50% rozwijają się w jej przebiegu [5, 6].

Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) stała się zalecaną procedurą w grupie pacjentów do 65. roku życia, ale starsi pacjenci oraz osoby z innymi współistniejącymi chorobami zwykle nie tolerują powyższego leczenia [4, 7]. Wprowadzenie do leczenia PCM nowych leków, takich jak talidomid, bortezomib i lenalidomid, pozwoliło na wydłużenie przeżycia bez progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby, jak również przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) głównie u pacjentów młodszych, natomiast w grupie chorych powyżej 75. roku życia zależność ta nie jest widoczna [4]. Przed wprowadzeniem do terapii nowych leków standardowym postępowaniem w leczeniu starszych chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wspomaganej auto-HSCT było połączenie melfalanu i prednizonu (MP). Obecnie zaleca się połączenie chemioterapii MP z nowymi lekami, takimi jak talidomid — MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz bortezomib — VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) [7, 8].

W pracy przedstawiono przypadek 76-letniej chorej na PCM leczonej w I linii zgodnie ze schematem VMP powikłanym pancytopenią, powikłaniami infekcyjnymi i epizodem drgawkowym, oraz 68-letniego chorego z rozpoznaniem PCM z towarzyszącą niewydolnością nerek, również leczonego według schematu VMP w I linii.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

W sierpniu 2013 roku do Kliniki Hematologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego (PUM)

w Szczecinie została przyjęta 76-letnia chora z podejrzeniem PCM. W wywiadzie od czerwca 2013 roku skarżyła się na dolegliwości bólowe kości, głównie stawu biodrowego lewego, a także podawała zmniejszenie masy ciała, wzmożoną potliwość i postępujące osłabienie. Pacjentka była leczona od kilku lat z powodu osteoporozy. Około 3–4 tygodnie przed przyjęciem zgłaszała nasilenie się dolegliwości bólowych kości i z tego powodu przyjmowała duże ilości niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W wykonanych w warunkach ambulatoryjnych badaniach radiologicznych kości stwierdzono ogniska osteolityczne w czaszce, miednicy i uwidocznionych fragmentach kości udowych oraz odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa.

Przy przyjęciu do Kliniki chora była w średnim stanie ogólnym; poruszała się z trudnością za pomocą „balkonika”. Spośród odchyień w badaniu przedmiotowym były obecne bladeść powłok skórnych i błon śluzowych oraz kyfoza piersiowa. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,4 g/dl), niewydolność nerek (stężenie kreatyniny 5,23 mg/dl, stężenie mocznika 96 mg/dl); w proteinogramie pik białka M, podwyższone stężenie łańcuchów lekkich (FLC, *free light chains*) kappa w surowicy (> 562 mg/l), obecne białko monoklonalne Bence-Jonesa kappa w surowicy i w moczu (wysokie stężenie), obniżenie miana wszystkich klas immunoglobulin oraz zwiększony do 20% odsetek plazmocytów w badaniu cytologicznym szpiku. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie PCM, typ kappa, w stadium IIB według Durie-Salmona, o III stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (ISS, *International Staging System*). Chorą początkowo leczono wysokodawkowanym deksametazonem; leczenie przerwano w 3. dobie z powodu objawów wytwórczych. Następnie chorą zakwalifikowano do chemioterapii według schematu VMP ze zmniejszonymi dawkami melfalanu i prednizonu ze względu na podwyższone parametry nerkowe oraz przebyte objawy psychogenne związane ze stosowaniem glikokortykosteroidoterapii. Pierwszy cykl VMP był powikłany infekcją dróg moczowych o etiologii *Enterobacter aerogenes*. Chora wymagała również zmniejszenia dawki bortezomibu w dobach 11. i 32., a ponadto nie podano bortezomibu w dobach 8. i 29. z powodu toksyczności hematologicznej 3. i 4. stopnia pod postacią małopłytkowości. Po I cyklu VMP uzyskano obniżenie stężenia FLC kappa w surowicy do 12,32 mg/l. Od września 2013 roku rozpoczęto

II cykl leczenia według schematu VMP. Leczenie było powikłane stanami gorączkowymi, biegunką oraz zakrzepicą żył prawej kończyny dolnej (mimo stosowanej profilaktyki przeciwzakrzepowej). Ze względu na toksyczność hematologiczną 4. stopnia (małopłytkowość) oraz stan ogólny pacjentki odstąpiono od podania bortezomibu w 22., 25., 29. i 32. dobie leczenia. Z powodu zakrzepicy żył prawej kończyny dolnej w październiku 2013 roku chora była hospitalizowana na Oddziale Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej w Szczecinie Zdunowie. W listopadzie 2013 roku po II cyklu VMP uzyskano obniżenie stężenia FLC kappa w surowicy do 8,80 mg/l i rozpoczęto III cykl VMP. Leczenie było powikłane pancytopenią, infekcją dróg moczowych o etiologii *Enterobacter cloacae complex* oraz epizodem drgawkowym. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki objawów neurologicznych w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) nie stwierdzono zmian, natomiast w badaniu metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) głowy w kościach czaszki uwidoczono bardzo liczne ogniska osteolityczne. Największe ognisko zajmujące całą grubość kości (śr. ok. 30 mm) i najpewniej naciekające opony było obecne w prawej okolicy ciemieniowej. W wykonanym badaniu NMR kręgosłupa w trzonach kręgów piersiowych, lędźwiowych i kości krzyżowej także stwierdzono liczne ogniska osteolityczne. Za przyczynę epizodu drgawkowego uznano zmiany w kościach czaszki z prawdopodobnym naciekiem opon mózgowo-rdzeniowych, jednak nie można było wykluczyć — jako przyczyny — powikłań wynikających ze stosowania imipenemu lub/i próby odstawienia benzodiazepin. Na prośbę rodziny odstąpiono od dalszej diagnostyki epizodu drgawkowego. W grudniu 2013 roku przeprowadzono radioterapię dawką 20 Gy/g zmian w kościach czaszki okolicy ciemieniowej. W styczniu 2014 roku chora była ponownie hospitalizowana w Klinice Hematologii PUM. Na podstawie przeprowadzonej oceny po trzech cyklach VMP i radioterapii zmiany okolicy ciemieniowej czaszki stwierdzono wtedy całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) choroby podstawowej: stężenie FLC kappa w surowicy równe 8,95 mg/l z normalizacją współczynnika kappa/lambda (wartość 0,77); brak białka monoklonalnego w surowicy i moczu; w badaniu cytologicznym szpiku odsetek plazmocytów 2,6%; w badaniu NMR mózgowia brak istotnych różnic w porównaniu z badaniem z grudnia 2013 roku. Parametry nerkowe uległy normalizacji. Zważywszy na wiek chorej, liczne powikłania związane z leczeniem VMP i odstępstwa od programu terapeutycznego Naro-

dowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z zastosowaniem bortezomibu pacjentkę zakwalifikowano do leczenia cyklofosfamidem z prednizonem. W lipcu 2014 roku ponownie przeprowadzono ocenę po 5 miesiącach leczenia cyklofosfamidem z prednizonem, na podstawie której nie stwierdzono progresji choroby podstawowej (stężenie FLC kappa 7,8 mg/l; prawidłowy współczynnik kappa/lambda 0,59; w badaniu cytologicznym szpiku odsetek plazmocytów 4,6%, w badaniach radiologicznych w trzonach kręgów piersiowych, lędźwiowych i kości krzyżowej liczne ogniska osteolityczne, w kościach miednicy i bliższych końcach kości udowych częściowa regresja drobnych ognisk rozrzedzenia struktury kostnej opisywanych w badaniu z 13 sierpnia 2013 r., brak istotnych zmian w badaniu NMR głowy w porównaniu z badaniem ze stycznia 2014 r.). W trakcie hospitalizacji podjęto próbę diagnostycznego nakłucia lędźwiowego, jednak ze względu na zniekształcenie kręgosłupa nie udało się pobrać płynu mózgowo-rdzeniowego do badań diagnostycznych. Pacjentkę zakwalifikowano do kontynuacji leczenia cyklofosfamidem i prednizonem. Obecnie nie ma ona poczucia choroby ani istotnych dolegliwości; porusza się samodzielnie, bez problemu prowadzi gospodarstwo domowe.

Przypadek 2.

W październiku 2013 roku 68-letni pacjent zgłosił się do izby przyjęć szpitala rejonowego z powodu osłabienia, nudności i dolegliwości bólowych kości obserwowanych od co najmniej miesiąca. W badaniach dodatkowych spośród istotnych odchyień stwierdzono podwyższone parametry nerkowe kwalifikujące pacjenta do leczenia nerkozastępczego. W 6. dobie dializoterapii nastąpił przełom hiperkalcemiczny. Na podstawie całości obrazu klinicznego i wykonanych badań laboratoryjnych wysunięto podejrzenie PCM. W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono 47% plazmocytów, stężenie białka całkowitego było podwyższone (9,2 g/l), a na zdjęciu radiologicznym czaszki zobrazowane liczne, drobne ogniska osteolityczne. Następnie, na przełomie października i listopada 2013 roku, chory był hospitalizowany w Klinice Hematologii PUM — wówczas uzupełniono diagnostykę w kierunku PCM. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (stężenie Hb 8,0 g/dl, średnia objętość krwinki czerwonej [MCV, *mean red cell volume*] 88 fl), utrzymujące się wysokie stężenie kreatyniny równe 10,36 g/dl (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 5,33 ml/min), miano IgA — 23,88 g/l,

Tabela 1. Ocena efektów leczenia po pięciu cyklach według schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)
Table 1. The results of treatment after five cycles with VMP (bortezomib, melphalan, prednisone)

Parametr	W chwili ustalenia rozpoznania	Po 5 cyklach leczenia VMP
Stężenie białka całkowitego [g/dl]	9,2	7,3
Miano IgA [g/l]	23,88	1,52
Odsetek plazmocytołów w szpiku (%)	47	6,8
Białko monoklonalne w surowicy	Białko monoklonalne klasy IgA, typ lambda	Nieobecne
Białko monoklonalne w moczu	Wykryto białka Bence-Jonesa, lambda	Nie wykryto białka Bence-Jonesa
Zmiany kostne	Obecne	Obecne — obraz stabilny
Stężenie łańcuchów lekkich kappa w surowicy [mg/l]	12,45	40,1
Stężenie łańcuchów lekkich lambda w surowicy [mg/l]	> 930	41,53

obniżone wartości immunoglobulin pozostałych klas, stężenie FLC lambda w surowicy powyżej 930 mg/l, obecne białko monoklonalne w surowicy IgA lambda, w moczu natomiast białko Bence-Jonesa typu lambda w bardzo dużym stężeniu. W badaniach obrazowych wykazano: w badaniu radiologicznym miednicy — liczne ogniska osteolityczne, w NMR kręgosłupa — złamanie kompresyjne trzonów V Th5, V Th 12, VL1. Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych ustalono rozpoznanie PCM IgA, typ lambda, w stadium IIIB według Durie-Salmona, o III stopniu zaawansowania według ISS. Z powodu niewydolności nerek chorego objęto programem leczenia nerkozastępczego (2 razy w tygodniu). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia I linii według schematu VMP w ramach programu terapeutycznego NFZ. W ocenie po pięciu cyklach VMP stwierdzono dane odpowiadające bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, *very good partial response*) (tab. 1). W związku z tym kontynuowano leczenie według protokołu VMP. Pacjent tolerował je dość dobrze. Do IV cyklu leczenia VMP obserwowano anemizację wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Ponadto IV cykl leczenia VMP był powikłany zapaleniem oskrzeli. Obecnie pacjent kontynuuje leczenie VMP — VIII cykl, z utrzymującą się dobrą odpowiedzią na leczenie. Z powodu braku normalizacji parametrów nerkowych jest objęty programem leczenia nerkozastępczego.

Dyskusja

Szpiczak plazmocytołowy to choroba nowotworowa dotycząca głównie starszych pacjentów, często z obciążonym wywiadem chorobowym. Dlatego leczenie tej grupy chorych należy dostosować do kondycji biologicznej i schorzeń współistniejących, a głównym celem powinno być wydłużenie

OS i zapewnienie chorym dobrej jakości życia [9, 10]. W leczeniu starszych pacjentów z PCM niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT standardowym leczeniem stało się dodanie do klasycznego schematu MP nowych leków, takich jak talidomid (MPT) oraz bortezomib (VMP) [4, 11]. Jedną z najpoważniejszych trudności u chorych na PCM jest niewydolność nerek, którą stwierdza się u 20–50% pacjentów [12], natomiast 1–13% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego [13]. Niewydolność nerek u chorych na PCM zwykle wynika z dużej masy guza, agresywnego przebiegu choroby, a ponadto sprzyja rozwojowi powikłań i zwiększa ryzyko zgonu. Ta grupa chorych stanowi poważny problem terapeutyczny z powodu uzyskiwania gorszych wyników leczenia [14]. Etiopatogeneza uszkodzenia nerek w przebiegu PCM nie jest do końca jasna. Najistotniejszym czynnikiem prowadzącym do rozwoju niewydolności nerek jest nadmierne wydalanie FLC kappa i lambda, które są wchłaniane zwrótnie przez komórki nabłonkowe cewek bliższych. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia tej części nefronu [5]. Przeżycie pacjentów z dysfunkcją nerek uległo znacznej poprawie po wprowadzeniu do terapii 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 parametrami nerkowymi [12].

W Polsce od niedawna jest możliwe leczenie bortezomibem w ramach programu terapeutycznego NFZ dla nowo zdiagnozowanych chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT, którzy spełniają następujące kryteria: niewydolność nerek z klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min, obecność jednego z niekorzystnych czynników genetycznych (t(4;14); t(14;16), del 17p), wiek 75 i więcej lat. Bortezomib może być także stosowany u chorych,

u których wystąpiła oporność na leczenie bądź nawrót choroby, a także istnieje możliwość powtórnego zastosowania bortezomibu, jeśli chorzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie [15].

Opisaną w niniejszej pracy chorobą (przypadek 1.) początkowo zakwalifikowano do leczenia wysokodawkowanym deksametazonem, a następnie — do I linii leczenia według schematu VMP. Rozpoczęto u niej leczenie zgodnie ze schematem VMP w ramach programu terapeutycznego NFZ (kryterium wieku i niewydolność nerek). Pacjentka otrzymała łącznie trzy cykle leczenia VMP i została poddana radioterapii okolicy ciemieniowej czaszki; uzyskano CR choroby podstawowej. Jednak ze względu na liczne powikłania zdecydowano o zakończeniu leczenia za pomocą VMP.

Skuteczność leczenia bortezomibem w grupie starszych chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT potwierdzono w wielośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*). Porównywano w nim skuteczność leczenia według schematu VMP w porównaniu z MP w grupie 682 chorych w starszym wieku (mediana wieku 71 lat, 30% pacjentów \geq 75. rż.). W grupie leczonej za pomocą VMP w porównaniu z MP uzyskano istotnie dłuższe OS, a całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 71% u chorych leczonych według schematu VMP *versus* 35% leczonych MP. Analiza odsetka CR wykazała przewagę VMP nad MP (30% *v.* 4%), czas trwania odpowiedzi wynosił 20 *versus* 13 miesięcy, natomiast średni czas do uzyskania odpowiedzi 1,4 *versus* 4,2 miesiące [16, 17]. W wykonanej po 5 latach aktualizacji tego badania stwierdzono wydłużenie mediany OS u chorych otrzymujących bortezomib (55,7 miesiąca *v.* 46,4 miesiąca) [4, 18, 19].

Inne retrospektywne, wielośrodkowe badanie obejmowało grupę 1175 chorych z nowo zdiagnozowanym PCM, których poddano leczeniu według schematów MP, VMP, MPT i VMPT. Gay i wsp. [10] wykazali, że 3-letnie PFS i OS uzyskało 67% oraz 27%, natomiast w grupie chorych, którzy osiągnęli CR — 91% i 70%. Powyższa analiza dowiodła, że w leczonej według schematu VMP grupie 257 chorych CR osiągnęło 31% *versus* 5%, natomiast uzyskanie przez chorych CR choroby podstawowej jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dłuższych PFS i OS.

Konsekwencją leczenia starszych chorych na PCM mogą być zarówno powikłania hematologiczne, jak i niehematologiczne. U opisywanej chorej w trakcie leczenia za pomocą VMP obserwowano powikłania infekcyjne, biegunkę, zakrzepicę żył

prawej kończyny dolnej oraz epizod drgawkowy. Każdy cykl leczenia systemowego był powikłany toksycznością hematologiczną 3. i 4. stopnia, głównie pod postacią małopłytkowości. Z tego powodu chora wymagała zmniejszenia dawki bortezomibu bądź wstrzymania podania leku. Większość działań niepożądanych jest związana z wystąpieniem toksyczności hematologicznej (małopłytkowość, niedokrwistość i leukopenia). Rzadziej obserwuje się powikłania niehematologiczne, takie jak: obwodowa polineuropatia czy powikłania infekcyjne, a jeszcze rzadziej zakrzepicę żylną czy powikłania ze strony przewodu pokarmowego [7, 8]. W badaniu VISTA hematologiczne działania niepożądane obserwowano nieco częściej w grupie pacjentów leczonych według schematu VMP *versus* MP w trakcie trwania pierwszych czterech cykli. Natomiast kontynuacja leczenia za pomocą VMP od cyklu piątego nie wpływała na częstość występowania powikłań w obu leczonych grupach [16]. Wśród pacjentów leczonych zgodnie ze schematem VMP u około 37% odnotowano małopłytkowość 3.–4. stopnia *versus* 30% u leczonych za pomocą MP; neutropenię 3.–4. stopnia stwierdzano u około 40% pacjentów leczonych VMP *versus* 38% i rzadziej obserwowano ją u pacjentów leczonych samym bortezomibem [7, 20]. Zarówno rozpoznanie choroby, jak i leczenie systemowe istotnie zwiększa ryzyko infekcji u pacjentów z PCM. Ryzyko to jest wyższe w przypadku aktywnej choroby, natomiast ulega zmniejszeniu przy dobrej odpowiedzi na terapię. Czynniki predysponującymi do wystąpienia infekcji u chorych na PCM jest pogorszenie funkcji immunologicznej, a także neutropenia związana z mielotoksycznością leczenia. Do rzadziej obserwowanych powikłań leczenia bortezomibem zalicza się powikłania związane z układem nerwowym; najczęściej są to obwodowa neuropatia czy zawroty i bóle głowy, niezbyt często obserwuje się epizody drgawkowe. Częstość wystąpienia neuropatii 3.–4. stopnia u leczonych według schematu VMP wynosi 14% *versus* 0% u leczonych za pomocą MP [7, 8, 17]. W omawianym przypadku w trakcie III cyklu leczenia zgodnie ze schematem VMP u chorej wystąpił epizod drgawkowy. W diagnostyce różnicowej drgawek należy wziąć pod uwagę zmiany ogniskowe w ośrodkowym układzie nerwowym, powikłania infekcyjne, a także powikłania polekowe, związane między innymi ze stosowaniem leków obniżających próg drgawkowy, jak również terapię bortezomibem. U opisywanej chorej na podstawie przeprowadzonej diagnostyki, w tym badań EEG, NMR głowy, za najbardziej prawdopodobną przyczynę epizodu drgawkowego uznano zmiany

w kościach czaszki okolicy ciemieniowej, prawdopodobnie naciekające opony mózgowie, i z tego powodu chorą zakwalifikowano do radioterapii zmian w czaszce. Wystąpienie powikłań zakrzepowych w trakcie leczenia za pomocą VMP jest obserwowane rzadko. W badaniu VISTA analiza częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych nie wykazała istotnych różnic w grupie chorych leczonych według schematu VMP *versus* MP [20]. Należy jednak pamiętać o innych czynnikach predysponujących do epizodów zakrzepowo-zatorowych u chorych na PCM, takich jak: choroba nowotworowa, schorzenia współistniejące, unieruchomienie chorego, otyłość, ostre infekcje, polichemioterapia [15]. U opisywanej pacjentki czynnikami predysponującymi do epizodu zakrzepicy w trakcie II cyklu VMP najprawdopodobniej były unieruchomienie (chora leżąca), aktywna infekcja oraz leczenie systemowe.

Kolejny chory na PCM ze współistniejącą niewydolnością nerek (przypadek 2.), przedstawiony w niniejszej pracy, został zakwalifikowany do leczenia według schematu VMP w ramach programu terapeutycznego NFZ (kryterium niewydolności nerek). Otrzymał łącznie osiem cykli VMP, uzyskując VGPR. Z powodu braku normalizacji parametrów nerkowych pacjent pozostał objęty programem leczenia nerkozastępczego.

Bortezomib wpływa na szlak czynnika jądrowego κ B (NF- κ B, *nuclear factor kappa B*), co wiąże się zarówno ze zwiększeniem wrażliwości komórek nowotworowych na leczenie, jak i wykazuje działanie ochronne na kanalikuli nerkowe [21]. Bortezomib ulega metabolizmowi w wątrobie, co oznacza brak konieczności zmiany dawki leku u chorych z niewydolnością nerek [14]. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy APEX (*The Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*) porównano skuteczność leczenia bortezomibem oraz terapii wysokodawkowanym deksametazonem. Stwierdzono dłuższe OS w grupie pacjentów leczonych bortezomibem w porównaniu z grupą chorych leczonych deksametazonem (29,8 *v.* 23,7 miesiąca) [22, 23]. Wykazano także porównywalną skuteczność (OS oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) u chorych z niewydolnością nerek i bez niej leczonych bortezomibem (klirens kreatyniny [ClCr, *creatinine clearance*] < 50 ml/min *v.* > 50 ml/min). W grupie chorych z ClCr poniżej 50 ml/min zaobserwowano tendencję do krótszych OS i PFS, jednak czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był porównywalny w obu grupach (0,7–1,6 miesiąca) [23, 24].

W badaniach SUMMIT (*Study of Uncontrolled Multiple Myeloma Managed with Proteasome Inhibi-*

ton Therapy) i CREST (*Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma*) stwierdzono, że bortezomib stosowany w leczeniu chorych na PCM prowadzi do uzyskania porównywalnego odsetka całkowitych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), niezależnie od wydolności nerek (CrCl \leq 30 ml/min *v.* > 80 ml/min; ORR odpowiednio: 45% *v.* 30%). Odsetek działań niepożądanych oraz ich częstość były porównywalne w obu grupach [6, 14]. Chanan-Kahn i wsp. [6] w retrospektywnej analizie 24 chorych na PCM i z niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii, leczonych bortezomibem, wykazali, że 75% uzyskało ORR. Trzech chorych niezależnie się od leczenia nerkozastępczego, a jeden tylko okresowo wymagał kontynuowania dializoterapii [6]. W retrospektywnej analizie Morabito i wsp. (za [12]) obejmującej 117 pacjentów chorych na PCM i niewydolność nerek, w tym 14 pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego, co najmniej odpowiedź częściową (PR, *partial response*) uzyskało 73% chorych, w tym całkowitą lub prawie całkowitą stwierdzono u 27% osób. U 41% pacjentów, w tym u 3 z 14 wymagających dializoterapii, uzyskano normalizację funkcji nerek [12]. Skuteczność bortezomibu stosowanego w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem (VMP) w 1. linii leczenia chorych na PCM i z niewydolnością nerek lub bez niej oceniono w badaniu VISTA. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ocenie skuteczności leczenia w zależności od funkcji nerek. Wprawdzie działania niepożądane były częściej obserwowane w grupie chorych na PCM i niewydolność nerek, ale ich profil był porównywalny ze stwierdzanym w grupie chorych z prawidłową funkcją nerek [14].

Podsumowanie

Zastosowanie nowych leków w terapii chorych na PCM, w tym bortezomibu, stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów w starszym wieku niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT oraz u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek. Przedstawione opisy przypadków oraz dane z piśmiennictwa ukazują możliwości uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie, a także wydłużenia OS u chorych leczonych według schematu VMP; jednocześnie terapia ta wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań. Trzeba pamiętać o zminimalizowaniu ryzyka powikłań związanych z leczeniem poprzez dostosowanie go do kondycji biologicznej, wieku pacjenta i chorób współistniejących.

Piśmiennictwo

1. Anderson K.C., Alsina M., Bensinger W. i wsp. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009; 7: 908–942.
2. Gay F., Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncol.* 2010; 27: 646–653.
3. Palumbo A., Bringhen S., Ludwig H. i wsp. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118: 4519–4529.
4. Dmoszyńska A. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego w starszym wieku nie będących kandydatami do autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (autoSCT). *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 110–115.
5. Usnarska-Zubkiewicz L., Klinger M., Dubiński B. i wsp. Niewydolność nerek w szpiczaku mnogim — stary problem w świetle nowych możliwości terapeutycznych. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 429–441.
6. Chanan-Khan A., Kaufman J., 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.
7. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 906–917.
8. Palumbo A., Bringhen S., Liberati A.M. i wsp. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
9. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1046–1060.
10. Gay F., Larocca A., Wijermans P. i wsp. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117: 3025–3031.
11. 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.
12. Usnarska-Zubkiewicz L., Dębski J., Kuliczkowski K. Jak obecnie leczyć chorego na szpiczaka mnogiego z niewydolnością nerek? *Acta Haematol. Pol.* 2011; 42: 215–225.
13. Dimopoulos M., Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hemat. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010: 431–436.
14. Charliński G., Ostrowski G., Wiater E. Leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek. *Acta Haematol. Pol.* 2012; 43: 173–186.
15. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2013. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 3–47.
16. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2259–2266.
17. Gay F., Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 2011; 25: 65–73.
18. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib–prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol. (ASH Conference Presentation)* 2013; 31: 448–455.
19. Grosicki S., Barchnicka A., Jurczyszyn A., Grosicka A. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2014; 7: 173–185.
20. Mateos M.V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (supl. 2): S24–S32.
21. Sarkozi R., Perco P., Hochegger K. i wsp. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327: 645–656.
22. Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–2498.
23. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. i wsp. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103: 1195–1200.
24. San-Miguel J., Richardson P., 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.