

# Zastosowanie bortezomibu u starszego pacjenta ze wznową szpiczaka plazmocytoowego po auto-HSCT

## Bortezomib in the elderly patient with plasma cell myeloma who relapsed after auto-HSCT

Monika Joks, Mieczysław Komarnicki

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Poznań

### Streszczenie

*W pracy przedstawiono przypadek 69-letniej kobiety z rozpoznaniem wznowy szpiczaka plazmocytoowego po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. U pacjentki zastosowano leczenie oparte na bortezomibie (1 kurs wg schematu PAD [bortezomib, adriamycyna, deksametazon] z kontynuacją leczenia wg protokołu PD [adriamycyna, deksametazon]). Ze względu na objawy toksyczności hematologicznej — w tym głównie małopłytkowości 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia — leczenie odraczano, a dawki bortezomibu odpowiednio zmodyfikowano z 1,3 mg/m<sup>2</sup> do 1 mg/m<sup>2</sup>, a następnie do 0,7 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto pacjentka wymagała substytucji koncentratu krwinek płytkowych. W ocenie po 8 kursach według schematu PD uzyskano odpowiedź częściową. Bortezomib jest lekiem skutecznym i bezpiecznym przy zachowaniu zasad odpowiedniego monitorowania i stanowi cenną opcję u pacjentów w starszym wieku, którzy uprzednio byli intensywnie leczeni.*

**Słowa kluczowe:** szpiczak plazmocytoowy, bortezomib, toksyczność hematologiczna

*Hematologia* 2014; 6, supl. A: 40–43

### Abstract

*We present a case of 69 year-old woman with plasma cell myeloma who relapsed after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The patient was treated with the bortezomib based chemotherapy (1 PAD [bortezomib, adriamycin, dexamethasone] course with continued PD [adriamycin, dexamethasone] chemotherapy). Due to the hematological toxicity, mainly thrombocytopenia stage 4 according to World Health Organization, the doses of bortezomib were delayed and gradually reduced from of 1.3 mg/m<sup>2</sup> to 1 mg/m<sup>2</sup>, and then to 0.7 mg/m<sup>2</sup>. In addition, the patient required a platelet transfusions. The patient achieved a partial response after 8 courses of PD. Bortezomib is safe and effective and it seems to be valuable option for heavily pretreated patients.*

**Key words:** plasma cell myeloma, bortezomib, hematological toxicity

*Hematologia* 2014; 6, supl. A: 40–43

### Wprowadzenie

Pomimo sukcesów w zakresie wyników leczenia, związanych z wprowadzeniem nowych leków

oraz stosowaniem autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), szpiczak plazmocytoowy (PCM, *plasma cell*

**Adres do korespondencji:** Monika Joks, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–569 Poznań, e-mail: monikajoks@tlen.pl

*myeloma*) pozostaje chorobą nieuleczalną. Leczenie jego nawrotowych postaci stanowi duże wyzwanie zarówno ze względu na trudniejszy wybór potencjalnie skutecznej terapii, jak i na fakt, że problem często dotyczy chorych w starszym wieku, którzy wykazują obniżoną rezerwę biologiczną, obciążonych także wieloma chorobami współistniejącymi. Optymalne planowanie i prowadzenie leczenia nawrotowego PCM ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego przeżycia i zadowalającej jakości życia chorych. Prezentowany przypadek ukazuje jedną z korzystnych opcji w zakresie leczenia wznowy PCM, którą jest zastosowanie terapii opartej na bortezomibie [1, 2].

### Opis przypadku

Pacjentka, lat 69, skierowana z poradni hematologicznej do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu z rozpoznaniem wznowy PCM. W wywiadzie stwierdzono zdiagnozowanego w grudniu 2004 roku PCM IgA lambda w stopniu zaawansowania IIIA w skali Durie-Salmona. W leczeniu zastosowano trzy kursy chemioterapii według protokołu VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), po których pacjentka uzyskała odpowiedź częściową (PR, *partial response*). Po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej melfalanem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> 27 grudnia 2005 roku wykonano auto-HSCT, w wyniku którego pacjentka uzyskała całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). Następnie została przekazana pod dalszą opiekę poradni hematologicznej, pod której opieką pozostawała do lutego 2014 roku. Ponadto w wywiadzie stwierdzono cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy i otyłość. W cyklicznie wykonywanych badaniach kontrolnych nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego, aż do listopada 2013 roku, gdy w badaniu elektroforezy potwierdzono pik białka monoklonalnego w stężeniu 6,2 mg/l. W immunoelektroforezie surowicy krwi stężenie IgA wynosiło 1,94 g/l, lambda — 1,2 g/l, wolnych łańcuchów lekkich lambda — 1000 mg/l, a współczynnik kappa/lambda w surowicy krwi — 0,01. Immunoelektroforeza moczu wykazała obecność lambda w stężeniu 464 mg/l (696 mg/d.); współczynnik kappa/lambda w moczu — 0,03. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) całego ciała stwierdzono obecność mnogich zmian naciekowych kręgosłupa w odcinkach szyjnym, piersiowym i lędźwiowym, natomiast w obrębie kręgu Th10 złamanie kompresyjne. W porównaniu z poprzednim badaniem MRI

zobrazowano progresję zmian kostnych. W badaniu cytologicznym wykazano obecność ubogokomórkowego szpiku, plazmocyty stanowiły około 10%. W trepanobiopsji potwierdzono obniżoną komórkowość szpiku, a ponadto obecność stłuszczenia; w badaniu immunohistochemicznym natomiast uwidoczniło obecność 10–20% komórek wykazujących ekspresję CD138. Rozpoznano wznowę choroby podstawowej. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia bortezomibem (preparatem *Velcade*<sup>®</sup>). W oczekiwaniu na termin przyjęcia podano trzy kursy według protokołu MPT (melfalan, prednizon, talidomid).

Przy przyjęciu do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu w lutym 2014 roku stan ogólny chorej był dobry — stan sprawności 1 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), w badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyień. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: w morfologii krwi — stężenie hemoglobiny (HGB) 5,8 mmol/l (9,2 g/dl), liczbę krwinek białych (WBC, *white blood cells*) 6,89 G/l, bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC, *absolute neutrophil count*) 5,16 G/l i liczbę płytek (PLT, *platelets*) 96 G/l, w badaniach biochemicznych, spośród odchyień, stężenie glukozy 7,49 mmol/l. W elektroforezie stwierdzono pik białka monoklonalnego w stężeniu 3,5 g/l, w badaniu immunoelektroforezy surowicy IgA wynosiło 0,78 g/l, stężenie lambda — 263 mg/l, w immunoelektroforezie moczu stężenie lambda — 1080 mg/l, co odpowiadało 2160 mg/dobę; współczynnik kappa/lambda w moczu był równy 0,03. Podjęto decyzję o zastosowaniu protokołu PAD (bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> podskórnym [*s.c.*, *subcutaneous*] w dniach 1., 4., 8. i 11., doksorubicyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> dożylnie [*i.v.*, *intravenous*] w dniach 1. i 4., deksametazon w dawce 20 mg doustnie [*p.o.*, *per os*] w dniach 1.–4., 8.–11. i 15.–18.). Podawanie pierwszego kursu rozpoczęto 24 lutego 2014 roku. Ósmego dnia terapii u pacjentki zanotowano spadek liczby PLT do 35 G/l; zmniejszono dawkę bortezomibu do 1 mg/m<sup>2</sup>, ale mimo to w kolejnym terminie podania bortezomibu (11. dzień) zaobserwowano dalsze obniżenie liczby PLT do 13 G/l, także bez objawów szczyki krwotocznej. Odstąpiono od podania leku i przetoczono koncentrat krwinek płytkowych (kcp). Ze względu na zaobserwowane powikłania podjęto decyzję o odstawieniu doksorubicyny oraz kontynuacji chemioterapii według schematu PD ze zmniejszonymi do 1,0 mg/m<sup>2</sup> dawkami bortezomibu. W trakcie podawania drugiego kursu leczenia ponownie odnotowano epizod małopłytkowości (liczba PLT 17 G/l), a ponadto stwierdzono granulocytopenię w stopniu ciężkim

(ANC 0,45 G/l) powikłaną zapaleniem płuc. W trakcie tego kursu leczenia 2-krotnie odraczano podanie bortezomibu, przetaczano kkp i włączono antybiotykoterapię oraz podawanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*). Ponadto dawkę deksametazonu zmniejszono do 10 mg (1.–4. dzień). W ocenie po dwóch cyklach według schematu PD stwierdzono cechy PR: pik białka monoklonalnego — 2,7 g/l, IgA — 0,43 g/l, stężenie lambda w surowicy — 96,9 mg/l, wartość współczynnika kappa/lambda w surowicy — 0,11, stężenie lambda w moczu — 729 mg/d, wartość współczynnika kappa/lambda w moczu — 0,08. Leczenie kontynuowano. W trakcie drugiego, trzeciego i czwartego kursu terapii kilkakrotnie odraczano podanie leku z powodu epizodów małopłytkowości (liczba PLT < 30 G/l); pacjentka wymagała także substytucji kkp. W ocenie po czwartym cyklu według protokołu PD zaobserwowano dalszą poprawę spełniającą kryteria PR. Ze względu na nawrotowy charakter małopłytkowości w kolejnych kursach leczenia dawkę preparatu *Velcade*<sup>®</sup> zmniejszono do 0,7 mg/m<sup>2</sup>, co skutkowało utrzymywaniem się liczby PLT w przedziale 70–100 G/l, ponadto nie obserwowano kolejnych epizodów granulocytopenii. Umożliwiło to terminowe zastosowanie zaplanowanego leczenia. W ocenie po ośmiu kursach terapii zgodnie ze schematem PD parametry były następujące: białko monoklonalne niewykrywalne, IgA — 0,9 g/l; stężenie lambda w surowicy — 111 mg/l, współczynnik kappa/lambda w surowicy — 0,2; stężenie lambda w moczu — 286 mg/l, co odpowiadało 429 mg/dobę, współczynnik kappa/lambda w moczu — 0,24. W badaniu cytologicznym stwierdzono szpik średniokomórkowy z zawartością 3% plazmacytów. W MRI kości wykazano stabilizację zmian. Rozpoznano PR i przekazano pacjentkę pod dalszą opiekę poradni hematologicznej.

## Dyskusja

Przedstawiony przypadek obrazuje problemy, które mogą stanowić wyzwanie w leczeniu pacjenta z nawrotowym PCM. U opisywanej pacjentki, po rozpoznaniu wznowy choroby podstawowej, podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia. Wskazaniami do ponownego włączenia terapii były niedokrwistość i progresja zmian kostnych. Wybór optymalnego leczenia w przypadku wznowy PCM jest trudny z powodu niewielkiej liczby opublikowanych w tym zakresie badań III fazy [3–6]. Możliwości terapeutyczne obejmują powtórzenie pierwotnego schematu leczenia albo zastosowanie leków nowej

generacji w monoterapii lub w terapii skojarzonej — wśród nich talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu. Do najważniejszych mechanizmów działania bortezomibu należą blokowanie aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 26S oraz inaktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) prowadzące do zahamowania degradacji różnych białek w komórce [7]. Podstawą do ustalenia standardowego schematu dawkowania bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1., 4., 8. i 11. 28-dniowego cyklu) było badanie II fazy CREST [8]. We wstępnych badaniach I i II fazy u chorych na postaci oporne PCM i pacjentów ze wznową tego nowotworu, u których stosowano bortezomib w monoterapii, odsetki odpowiedzi całkowitych wyniosły 25–30% [8–11]. Z kolei w randomizowanym badaniu III fazy o akronimie APEX, przeprowadzonym w grupie pacjentów z postaciami opornymi/wznowami PCM, wykazano istotną przewagę bortezomibu nad deksametazonem w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*); odpowiednio 43% w porównaniu z 18% i 29,8 w porównaniu z 23,7 miesiąca [12]. W zakresie kombinacji bortezomibu z innymi lekami przeprowadzono wiele badań; wśród nich na szczególną uwagę zasługują skojarzenia bortezomibu z lekami immunomodulującymi, cyklofosfamidem lub doksorubicyną. Istotnym badaniem randomizowanym III fazy jest analiza, w której porównano skojarzenie bortezomibu i liposomalnej pegylowanej doksorubicyny z monoterapią bortezomibem, wykazując przewagę terapii dwulekowej w zakresie TTP (*time to progression*) i OS, co stanowi silną przesłankę do wyboru tego schematu leczenia [13].

W odniesieniu do opisywanej chorej pierwotną intencją było zastosowanie leczenia według schematu PAD, jednak ze względu na stwierdzone już w pierwszym cyklu terapii epizody ciężkiej małopłytkowości — 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — zaprzestano podawania doksorubicyny. Następnie, w związku z nawracającymi epizodami małopłytkowości, zmniejszono dawkę bortezomibu, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w „Charakterystyce Produktu Leczniczego” — kolejno o dwa stopnie dawkowania, tj. do 1,0 mg/m<sup>2</sup> oraz 0,7 mg/m<sup>2</sup>. W ocenie hematologicznej wykazano PR już po drugim kursie leczenia wraz z pogłębianiem stopnia odpowiedzi po każdym kolejnym kursach. Uważne monitorowanie pacjentki, wynikające z rytmu podawania leku, umożliwiło adekwatną reakcję na zmiany zachodzące w zakresie wyników

morfologii krwi i stanu klinicznego. Chorą poddano leczeniu w formie dostosowanej do jej możliwości biologicznych. Niezależnie od wymienionych niekorzystnych uwarunkowań udało się uzyskać zadowalający efekt terapeutyczny w postaci PR, co — jak można się spodziewać — przełoży się na lepszą jakość życia i dłuższe przeżycie.

### Podsumowanie

Omówiony przypadek potwierdza, że leczenie zgodnie ze schematami zawierającymi bortezomib może stanowić cenną opcję terapeutyczną u pacjenta w starszym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi, u którego stwierdzono wznowę po auto-HSCT. Ponadto leczenie to jest stosunkowo bezpieczne i dobrze tolerowane w przypadku zachowania zasad ścisłego monitorowania pacjenta. Modyfikacja dawki bortezomibu dokonywana zgodnie z zaleceniami wynikającymi z „Charakterystyki Produktu Leczniczego” wydaje się nie upośledzać istotnie skuteczności leczenia.

### Piśmiennictwo

1. Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmacytowego. *Hematologia* 2011; 2: 116–130.
2. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2552.
3. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–2498.
4. Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3892–3901.
5. Dimopoulos M.A., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
6. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.
7. Richardson P.G., Mitsiades C., Hideshima T., Anderson K.C. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. *Ann. Rev. Med.* 2006; 57: 33–47.
8. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
9. Orłowski R.Z., Stinchcombe T.E., Mitchell B.S. i wsp. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4420–4427.
10. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
11. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 165–172.
12. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–3560.
13. Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3892–3901.