

Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu (Velcade) w leczeniu nawrotowej i odpornej postaci szpiczaka plazmocytoowego. Doniesienie wstępne

Krzysztof Warzocha, Maria Kraj, Ryszard Pogłód, Urszula Sokołowska

Cel. Bortezomib, inhibitor proteasomu, powoduje apoptozę komórek szpiczakowych, przywraca ich wrażliwość na chemioterapię i wpływa na mikrośrodowisko poprzez blokowanie sieci cytokinowej, adhezji komórkowej i angiogenezy. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa bortezomibu w leczeniu nawrotu szpiczaka plazmocytoowego.

Materiał i metody. Leczeniem objęto 5 chorych z nawrotem szpiczaka plazmocytoowego. Czas od rozpoznania szpiczaka do podania bortezomibu wynosił od 27 do 149 miesięcy. W leczeniu poprzedzającym podanie bortezomibu chorzy otrzymali co najmniej 2 linie chemioterapii, w tym 2 chorych otrzymało wysokodawkową chemioterapię i przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych. Chorym podawano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w dniach 1, 4, 8, 11 każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Planowano przeprowadzenie 6 cykli u każdego chorego. Z powodu progresji choroby u 2 chorych stosowano dodatkowo deksametazon. Sześć cykli leczenia otrzymało 3 chorych, 4 cykle jeden chory, 2 cykle jeden chory.

Wyniki. U jednej chorej uzyskano prawie całkowitą remisję. Czas leczenia do uzyskania remisji wynosił 63 dni. Remisja trwała 6 miesięcy. W czasie leczenia bortezomibem u 3 chorych była stabilizacja choroby, a u jednego chorego wystąpiła progresja. Piętnaście miesięcy po zakończeniu leczenia bortezomibem (a 23 miesiące od rozpoczęcia leczenia bortezomibem) wszyscy chorzy żyją, czterech z progresją choroby, jeden ze stabilizacją choroby. Mediana czasu do progresji wynosiła 7 miesięcy. Objawy uboczne: leczenie bortezomibem zostało przerwane u 2 chorych (odpowiednio po 2 i 4 cyklach) z powodu rumienia wielopostaciowego i nasilenia objawów polineuropatii. Inne objawy obserwowane w czasie leczenia bortezomibem to gorączka, infekcje, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle kończyn, hypotonia, małopłytkowość.

The efficacy and safety of bortezomib (Velcade) in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Preliminary report

Background. The proteasome inhibitor bortezomib induces a apoptosis, reverses drug resistance of multiple myeloma cells, and affects their microenvironment by blocking cytokine circuits, cell adhesion, and angiogenesis. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of bortezomib in the treatment of relapsed multiple myeloma.

Material and methods. We enrolled 5 patients with relapsed multiple myeloma who have failed at least two prior lines of treatment, including 2 patients treated with high dose therapy and autologous stem cell transplantation. The time since myeloma diagnosis to onset of bortezomib therapy was from 27 to 149 months. Patients received bortezomib 1.3 mg/m² as an i.v. bolus twice weekly for 2 weeks, on days 1, 4, 8 and 11 followed by 1 week without treatment, for up to six cycles. In 2 patients with progressive disease dexamethason was added to the regimen.

Results. In one patient a near – complete response was achieved. The time to response was 63 days and the duration of response was 6 months. Three patients had stable disease and 1 patient had progressive disease while receiving bortezomib. Fifteen months after completing bortezomib therapy (and 23 months since onset of bortezomib therapy) all 5 patients are alive, 4 with progressive disease and 1 with stable disease. The median time to progression of disease was 7 months. Adverse events: treatment with bortezomib was withheld from 2 patients (after 2 and 4 cycles, respectively) because of skin lesions (erythema multiforme) and aggravation of peripheral neuropathy. Side effects seen in the study included also pyrexia, infections, nausea, vomiting, abdominal pain, pain in limb, hypotension, thrombocytopenia.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytoowy, nawrotowy, bortezomib

Key words: multiple myeloma, relapse, bortezomib

Wstęp

Stosowanie leczenia wysokodawkowego wspomaganego przeszczepem komórek progenitorowych hemopoety i talidomidu stanowi jedynie niewielki postęp w leczeniu szpiczaka mnogiego [1-3]. Choć 3 z 5 randomizowanych badań wykazały, że leczenie z zastosowaniem wysokich dawek umożliwia wydłużenie okresu przeżycia bez objawów choroby i przeżywalności ogólnej o odpowiednio od 4 do 12 miesięcy i od 1 do poniżej 23 miesięcy, to jednak u niewielu pacjentów osiąga się wyleczenie, o ile w ogóle można o nim mówić [1, 3-6]. W badaniu przeprowadzonym niedawno przez Bladé i wsp. [5] nie zaobserwowano korzyści dotyczących okresu przeżycia bez objawów choroby lub przeżywalności ogólnej po leczeniu z zastosowaniem wysokich dawek. Co więcej, jedno z badań wykazało, że po 6 miesiącach leczenia wysokimi dawkami jakość życia była niższa niż po leczeniu standardowymi dawkami [7]. Obserwacje te podkreślają konieczność opracowania nowych metod leczenia. Hamowanie proteasomu stanowi nową strategię terapeutyczną, która umożliwia hamowanie wielu szlaków patogennych w szpiczaku mnogim oraz innych nowotworach [8, 9]. Proteasom jest wielokatalitycznym kompleksem proteiny odpowiedzialnym za rozkład większości białek wewnątrzkomórkowych, w tym białek o podstawowym znaczeniu dla regulacji cyklu komórkowego oraz zaprogramowanej śmierci komórek, czyli apoptozy [10]. Inhibitor proteasomu bortezomib (Velcade; dawniej określany jako PS-341) jest zmodyfikowanym kwasem dipeptydyloborowym, który wiąże się w sposób selektywny i odwracalny z proteasomem i hamuje działanie przypominające chymotrypsynę w pierścieniu β proteasomu 26S. Hamując proteasom, bortezomib oddziałuje na wiele szlaków sygnalizacji, a jego działanie przeciwszpiczakowe obejmuje hamowanie wzrostu i przeżywalności komórek, indukowanie apoptozy oraz hamowanie ekspresji genów, które kontrolują adhezję i migrację komórek, a także angiogenezę [11-15]. Badania *in vitro* wykazały, że bortezomib indukuje apoptozę nawet w opornych na leki liniach komórek szpiczaka mnogiego i w komórkach pacjentów oraz że przełamuje on oporność na tradycyjną chemioterapię, wynikającą zarówno z wiązania się komórek szpiczaka mnogiego z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej i z komórkami podścieliska szpiku, jak i ze związanego z tym wydzielania cytokin, takich jak IL-6 [11, 13, 16, 17]. Bortezomib zwiększa wrażliwość na tradycyjne leki stosowane w chemioterapii nie tylko komórek szpiczaka mnogiego, lecz także innych komórek nowotworowych [18]. Wiadomo, że hamowanie proteasomu zwiększa wrażliwość na radioterapię [19]. Bortezomib hamuje także wzrost ludzkich komórek szpiczaka mnogiego w modelu mysim ciężkiego złożonego niedoboru immunologicznego (SCID) [14]. Zaobserwowano, że działanie przeciwiangiogenetyczne bortezomibu w szpiczaku mnogim jest związane zarówno z bezpośrednim, jak i pośrednim wpływem na komórki śródbłonna [15]. Bortezomib zachowuje zdrowie kości dzięki bezpośredniemu działaniu na czynność osteoklastów, niezależnie od wpływu na nowotworowe komórki

plazmatyczne [20], jak też nasila czynność osteoblastów u pacjentów ze szpiczakiem mnogim [21]. Badanie przeprowadzone niedawno przez Zangari i wsp. [22] sugeruje, że działanie przeciwszpiczakowe bortezomibu jest związane z aktywnością osteoblastów.

W badaniu fazy I mającym na celu ocenę tolerancji i toksyczności bortezomibu zaobserwowano obiecujące działanie przeciwszpiczakowe [23], natomiast skuteczność bortezomibu w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego potwierdzono w wieloośrodkowych badaniach fazy II [24, 25]. Wyniki tych badań umożliwiły dopuszczenie tego leku przez władze rejestracyjne w USA i w Unii Europejskiej do leczenia szpiczaka mnogiego u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej dwóch metod leczenia.

Materiał i metody

Pięciu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa zastosowane wcześniej programy leczenia, w tym dwóch pacjentów leczonych wysokimi dawkami i autologicznym przeszczepieniem komórek progenitorowych hemopoety, było leczonych bortezomibem w Klinice Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem. Charakterystyka pacjentów jest przedstawiona w Tabeli I.

Bortezomib (Velcade; Millennium Pharmaceuticals Janssen-Cilag) podawano dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 trwającego 21 dni cyklu leczenia przez łącznie sześć cykli. U jednego pacjenta z chorobą progresywną po dwóch cyklach oraz u jednego pacjenta z zaostrzeniem neuropatii obwodowej do schematu leczenia dołączono deksametazon (20 mg w każdym dniu podania bortezomibu oraz następnego dnia).

U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę wyjściową, która obejmowała szczegółowe badanie fizykalne, morfologię krwi, testy czynnościowe wątroby i nerek, elektroforezę białek surowicy i moczu, ocenę ilościową immunoglobulin w surowicy, mikroglobulinę β_2 w surowicy, poziom wapnia w surowicy, biopsję szpiku oraz badania rentgenowskie układu kostnego. Podczas sześciu cykli leczenia bortezomibem u pacjentów kontrolowano morfologię krwi przed każdym podaniem bortezomibu, a testy czynnościowe wątroby i nerek oraz badania elektroforetyczne wykonywano dwa razy w tygodniu. Następnie badania te powtarzano co dwa miesiące. Biopsje szpiku kostnego i badania rentgenowskie układu kostnego powtarzano po sześciu cyklach lub wcześniej, po zakończeniu leczenia bortezomibem, u pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Odpowiedzi oceniano na podstawie kryteriów odpowiedzi Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku i Krwi (EBMT) [26].

Odpowiedź prawie całkowita była zdefiniowana jako niewystępowanie immunoglobuliny monoklonalnej (białka M) w surowicy i moczu w elektroforezie, lecz z dodatnim wynikiem badania metodą immunofiksacji, przy stabilnym stanie układu kostnego i prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi był zdefiniowany jako czas od pierwszego podania bortezomibu do pierwszego potwierdzenia odpowiedzi. Czas trwania odpowiedzi był zdefiniowany jako czas od uzyskania odpowiedzi do zaobserwowania progresji choroby. Czas do wystąpienia progresji choroby był zdefiniowany jako czas od pierwszego podania bortezomibu do wystąpienia progresji choroby. Progresja choroby była zdefiniowana jako wystąpienie któregośkolwiek z następujących zdarzeń: wzrost stężenia białka M w surowicy lub moczu o ponad 25 procent

Tab. I. Charakterystyka chorych w chwili rozpoczęcia leczenia bortezomibem

Parametr badany	Przypadki				
	1	2	3	4	5
Płeć: męczyzna (M), kobieta (K)	M	K	M	K	M
Wiek (w latach)	50	65	39	70	64
Białko M w surowicy (g/dl)	IgGκ 1,31	IgAκ 6,17	IgGλ 1,78	IgGλ 1,0	IgGκ 4,26
Białko Bence Jonesa w moczu (g/24h)	4,2	4,5	0,05	0	0,3
β ₂ -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	3,76	2,74	1,0	1,48	2,26
Plazmocyty w szpiku (%)	52	70	10	50	34
Osteoliza	+	+	-	-	+
Okres choroby (D.S.)	III	III	I	II	III
Czas od rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego do rozpoczęcia leczenia bortezomibem (w miesiącach)	125 (149 od osteolizy)		84	21	39
Poprzednie leczenie					
MP	+				
CP	+			+	
VMCP	+	+		+	
VBAP	+	+		+	
VAD	+		+	+	+
Autotransplantacja			+		+
Napromienianie	+				
Liczba poprzednich linii leczenia	5	2	2	4	2

Objaśnienia skrótów: MP, melfalan, prednizon; CP, cyklofosfamid, prednizon; VMCP, winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon; VBAP, winkrystyna, karmustyna (BCNU), adriamycyna, prednizon; VAD, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon

w odniesieniu do najniższej wartości osiągniętej podczas odpowiedzi, wzrost liczby komórek plazmatycznych szpiku o ponad 25 procent, nowe lub powiększające się zmiany w układzie kostnym lub nowa hiperkalcemia. Odpowiedzi potwierdzano przez powtórzenie oznaczeń stężenia białka M w surowicy i moczu po sześciu tygodniach, a progresję choroby potwierdzano przez powtórzenie oznaczeń stężenia białka M w surowicy i moczu po jednym do trzech tygodni.

Zdarzenia niepożądane oceniano podczas każdej hospitalizacji i stopniowano według wspólnych kryteriów toksyczności Narodowego Instytutu Onkologicznego (NCI CTC) w wersji 2.0. Neurolog wykonywał pełne badanie neurologiczne podczas wstępnego badania przesiewowego, w razie potrzeby w trakcie leczenia, a także przy zakończeniu badania. W razie potrzeby wykonywano elektromiografię i badanie w kierunku amyloidozy.

Wyniki

U jednego pacjenta (przypadek nr 2), u którego wystąpiła progresja pomimo leczenia stosowanymi naprzemiennie schematami VMCP/VBAP, uzyskano niemal pełną odpowiedź; u trzech pacjentów (przypadki nr 3, 4, 5) uzyskano stabilizację choroby, a u 1 pacjenta (przypadek nr 1) wystąpiła progresja choroby podczas stosowania bortezomibu (Tab. II).

W przypadku nr 1 leczenie bortezomibem rozpoczęto w 149. miesiącu od wystąpienia osteolizy i w 125. miesiącu od rozpoznania szpiczaka mnogiego. Pacjent otrzymał pełen kurs leczenia bortezomibem (6 cykli). Jednak pomimo dołączenia deksametazonu do schematu leczenia od czwartego kursu terapii bortezomibem, progresja choroby była coraz wyraźniejsza, co przejawiało się nasilającymi się dolegliwościami bólowymi ze strony układu kostnego, narastającym wyniszczeniem, pogłębiającą się niedokrwistością oraz wzrostem stężenia monoklonalnego wolnego lekkiego łańcucha immunoglobulinowego w moczu, przy dziennym wydalaniu na poziomie od kilku do kilkudziesięciu gramów. Należy zaznaczyć, że po sześciu cyklach leczenia bortezomibem stężenie białka M w surowicy – IgGκ zmniejszyło się z 1,5 g/dl do 0,5 g/dl, a odsetek komórek plazmatycznych szpiku zmniejszył się z 56% do 46% w porównaniu z wartościami odnotowanymi na początku leczenia bortezomibem. Z drugiej strony, wydalanie monoklonalnego wolnego lekkiego łańcucha immunoglobulinowego typu kappa wzrosło dziesięciokrotnie, stężenie mikroglobuliny β₂ w surowicy wzrosło dwukrotnie, nasiliły się zmiany osteolityczne w układzie kostnym oraz pojawiła się hiperkalcemia. Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano także zapalenie

Tab. II. Wpływ leczenia bortezomibem na stężenie białka monoklonalnego, plazmocytozę szpiku i osteolizę

Przypadek nr	Białko M w surowicy (g/dl)			Czas trwania odpowiedzi (dni)	β_2 -mikroglobulina (mg/l)		Plazmocyty w szpiku (%)		Osteoliza po leczeniu bortezomibem
	Wyjściowo	Najniższa wartość	Czas do uzyskania 50% redukcji (dni)		Wyjściowo	Po leczeniu bortezomibem	Wyjściowo	Po leczeniu bortezomibem	
1	1,31	0,46*	83		3,76	7,44	52	40	progresja
2	6,17	tylko immunofiksacja dodatnia	21	180	2,74	1,04	70	7	bez zmian
3	1,78	1,18			1,00	1,13	10	10	bez zmian
4	1,00	0,62			1,48	1,07	50	20	bez zmian
5	4,26	3,11			2,26	1,50	34	25	bez zmian

*W tym samym czasie stwierdzono w moczu 100 procentowy wzrost stężenia wolnego lekkiego łańcucha typu kappa (do 9,8g/24h).

oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego i przejściowe podwyższenie poziomu transaminaz we krwi.

W przypadku nr 2 leczenie bortezomibem zastosowano w 84. miesiącu od rozpoznania szpiczaka. Już w 21. dniu leczenia poziom białka monoklonalnego IgAk zmniejszył się o 50% w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia, ustąpił też białkomocz, natomiast od 63. dnia białko M w surowicy było wykrywalne jedynie metodą immunofiksacji. Po szóstym cyklu leczenia bortezomibem odsetek komórek plazmatycznych w szpiku wynosił 2% w badaniu cytologicznym i 5-7% w badaniu histologicznym. Stężenie hemoglobiny wzrosło z wartości 10,3 g/dl przed rozpoczęciem leczenia do 13,1 g/dl po szóstym cyklu terapii. Niemal pełna remisja, nie podtrzymywana żadnym leczeniem, trwała sześć miesięcy. Podczas leczenia bortezomibem dwukrotnie wystąpiły infekcje dróg oddechowych, jak również zaobserwowano bóle brzucha z podwyższeniem temperatury ciała do 38°C (objawy te były związane z ujawnieniem w badaniu USG powiększenia pęcherzyka żółciowego przypominającego wodniaka, bez kamieni w pęcherzyku żółciowym i przewodzie żółciowym wspólnym), rumieniowe zmiany skórne i hipotonię (80/50 mmHg) z silnymi zawrotami głowy utrzymującymi się od czwartego do szóstego cyklu leczenia. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym ani w echokardiografii. Odczuwane przez pacjenta dolegliwości bólowe w obrębie miednicy i kończyn dolnych, jak również drętwienie nóg wynikały z radikulopatii, która była związana z wielopoziomą dyskopatią w odcinku lędźwiowym potwierdzoną w badaniu rezonansu magnetycznego.

W przypadku nr 3 pacjent z gammopatią monoklonalną utrzymującą się przez 5 lat przed rozpoznaniem szpiczaka otrzymał leczenie bortezomibem po 12-miesięcznej remisji częściowej uzyskanej w wyniku intensywnej chemioterapii, a następnie autologicznego przeszczepienia komórek progenitorowych hemopoety. Leczenie bortezomibem nie miało istotnego wpływu na parametry proliferacji szpiczaka. W trakcie tego leczenia zaobserwowa-

no gorączkę z objawami grypopodobnymi w pierwszym cyklu, miejscowy rumień w miejscu wstrzyknięcia leku i pojedyncze zmiany przypominające wyprysk na skórze klatki piersiowej w drugim cyklu, jak również początkowe objawy polineuropatii stopnia 1. w czasie szóstego cyklu leczenia.

W przypadku nr 4 leczenie bortezomibem zastosowano w 39. miesiącu od rozpoznania szpiczaka. W tym czasie odsetek komórek plazmatycznych w szpiku pacjenta wynosił 50%, nie wykrywano zmian osteolitycznych ani amyloidozy w szpiku, a stężenie białka monoklonalnego w surowicy wynosiło 1,0 g/dl. W całym okresie leczenia bortezomibem w obrazie klinicznym dominowały objawy, takie jak bóle w stawach ręki i nadgarstka. Utrzymywał się także obrzęk dłoni. Badanie elektromiograficzne wykazało zaburzenia przewodnictwa we włóknach ruchowych na całej długości obu nerwów pośrodkowych, a także we włóknach czuciowych prawego nerwu pośrodkowego. Obraz elektromiograficzny sugerował uszkodzenie części ruchowej obu nerwów pośrodkowych, jak również części czuciowej prawego nerwu pośrodkowego na poziomie korzeni nerwowych C7-C8-Th1. Badanie ultrasonograficzne prawej ręki wykazało prawidłową lokalizację nerwu pośrodkowego w tunelu nadgarstka, bez wyraźnych oznak ucisku. W nadgarstku wykryto zmiany zwyrodnieniowe z przerostem błony maziowej i niewielkimi zbiornikami płynu – obraz ten sugerował zapalenie kaletki maziowej. W nerwie pośrodkowym lewym nie zaobserwowano żadnych objawów uciskowych. Odnotowano natomiast liczne zmiany zwyrodnieniowe w stawie promieniowo-nadgarstkowym lewym.

W związku z nasilającymi się dolegliwościami bólowymi i obrzękiem, jak również ze zlokalizowanym bólem ręki zaobserwowanym podczas trzeciego cyklu leczenia bortezomibem zdecydowano o dołączeniu deksametazonu do bortezomibu, co spowodowało przejściową poprawę. Wyraźne zaostrzenie wyżej wymienionych zaburzeń w czwartym cyklu leczenia bortezomibem, które utrzymywały się pomimo uzupełniającego leczenia deksametazonem, spowodowało odstawienie leczenia bortezomibem.

W trakcie leczenia bortezomibem kilkakrotnie wystąpiło podwyższenie temperatury ciała do 38°C z dreszczami, lecz bez wyraźnych objawów zakażenia. Podawanie bortezomibu było także związane z nudnościami i wymiotami; zaobserwowano także jednodniowy epizod bólu brzucha z wzdęciem. Objawy te ustąpiły po podaniu rutynowego leczenia z zastosowaniem środków przeciwbólowych i rozkurczowych i nie były one związane z żadnymi nieprawidłowościami w badaniach biochemicznych krwi. Podczas każdego cyklu leczenia bortezomibem oraz po każdym cyklu występował znaczny spadek liczby krwinek białych i płytek krwi. Po czwartym cyklu leczenia zaobserwowano niewielkiego stopnia podwyższenie poziomu transaminaz we krwi. Po tym cyklu rozpoznano też polineuropatię stopnia 3.

W porównaniu z wynikami badań wykonanych przed rozpoczęciem leczenia po zakończeniu czterech cykli leczenia bortezomibem zaobserwowano zmniejszenie odsetka komórek plazmatycznych szpiku z 50% do 20%, a także utrzymującą się niecałe pięć tygodni redukcję stężenia białka monoklonalnego w surowicy z 1,0 g/dl do 0,6 g/dl.

W przypadku nr 5 leczenie bortezomibem podano po 13-miesięcznej częściowej remisji osiągniętej po zastosowaniu wysokich dawek chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek progenitorowych hemopoezy. Podczas drugiego cyklu leczenia bortezomibem u pacjenta wystąpiły liczne rumieniowe, uniesione zmiany skórne o średnicy 2–3 cm, rozpoznane jako rumień wielopostaciowy. W tym czasie odnotowano także przejściowy spadek liczby płytek (do 30,0 G/l) oraz objawy polineuropatii stopnia 1. Zmiany skórne nasilały się pomimo zastosowania leków przeciwhistaminowych, preparatów wapnia, a następnie prednizonu. W związku z tym leczenie bortezomibem przerwano po wykonaniu ósmego wstrzyknięcia. Podawanie prednizonu przez 17 dni doprowadziło do zmniejszenia zmian skórnych, które ostatecznie ustąpiły po kolejnych siedmiu tygodniach. Po zakończeniu tego składającego się z dwóch cykli leczenia bortezomibem zaobserwowano spadek stężenia białka M w surowicy z 4,2 g/dl do 3,5 g/dl, a odsetek komórek plazmatycznych szpiku zmniejszył się z 30% do 20% w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia. Pacjent pozostawał w dobrym stanie wydolności bez progresji zmian w układzie kostnym.

Zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły podczas leczenia wszystkich opisanych tu 5 przypadków, są przedstawione w Tabeli III.

Dwadzieścia trzy miesiące od rozpoczęcia i piętnaście miesięcy od zakończenia leczenia bortezomibem wszyscy pacjenci pozostawali przy życiu: u jednego pacjenta nastąpiła stabilizacja choroby i funkcjonuje on bez leczenia, a czterech pacjentów, u których doszło do progresji choroby, otrzymuje leczenie szpiczaka z zastosowaniem leków innych niż bortezomib. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 7 miesięcy.

Tab. III. Objawy uboczne w czasie leczenia bortezomibem

Objaw	Przypadki				
	1	2	3	4	5
Utrata łaknienia				+	
Nudności/Wymioty				+	
Zmęczenie	+	+		+	
Hypotonia	+	+			
Infekcja	+	+			
Gorączka		+	+	+	
Obwodowa neuropatia			+	+	+
Parestezje		+		+	
Bezsensność				+	
Wysypka/rumień wielopostaciowy		+	+		+
Rumień w miejscu wstrzyknięcia bortezomibu			+	+	
Bóle brzucha		+		+	
Bóle kostne	+				
Bóle kończyn				+	
Niedokrwistość	+				
Neutropenia				+	
Małopłytkowość				+	+
Niewielka hipertransaminazemia	+			+	
Hiperkalemia			+		

„+” występowanie objawu

Dyskusja

W przedstawianym badaniu obejmującym 5 pacjentów tylko u jednego z nich (20%) (przypadek nr 2) wystąpiła niemal pełna odpowiedź po leczeniu bortezomibem. Odpowiedź na bortezomib występowała szybko, a 50% redukcję stężenia białka monoklonalnego obserwowano w ciągu 21 dni. U pacjenta z odpowiedzią na leczenie progresja choroby wystąpiła 7 miesięcy po rozpoczęciu podawania bortezomibu. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby u wszystkich 5 pacjentów otrzymujących sam bortezomib wyniosła 7 miesięcy.

Trwałość odpowiedzi i istotny wpływ na przeżywalność obserwowano wśród pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem, którzy byli leczeni bortezomibem w dwóch badaniach fazy II [24, 25]. W pierwszym z tych badań – badaniu źle kontrolowanego szpiczaka mnogiego leczonego inhibitorami proteasomu (SUMMIT), 202 wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim otrzymywało bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli. W przypadku progresji choroby po 2 cyklach lub stabilizacji choroby po 4 cyklach możliwe było dołączenie deksametazonu do schematu

leczenia. Częstość odpowiedzi wynosiła 27 procent, przy czym odpowiedź pełna (CR) lub niemal pełna wystąpiła u 10 procent pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród wszystkich pacjentów wynosiła 12 miesięcy, a mediana czasu przeżycia – 16 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,3 miesiąca. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wśród wszystkich 202 pacjentów podczas leczenia samym bortezomibem wyniosła 7 miesięcy [24].

W badaniu SUMMIT starszy wiek pacjentów (>65 lat) był związany z nieznacznie niższą częstością odpowiedzi (19% wśród osób starszych w porównaniu z 32% wśród pacjentów młodszych; $p=0,06$). Ponadto, wśród pacjentów z ponad 50 procentami komórek plazmatycznych w szpiku w chwili włączenia do badania częstość odpowiedzi była niższa niż wśród osób z niższym odsetkiem komórek plazmatycznych w szpiku (odpowiednio 20% i 35%, $p=0,03$) [24]. W naszym badaniu najkorzystniejszą odpowiedź uzyskano u kobiety w wieku 65 lat i przy 70% komórek plazmatycznych w szpiku.

Podwyższony poziom mikroglobuliny beta₂ w surowicy i delecja chromosomu 13, zazwyczaj uważane za niekorzystne czynniki prognostyczne, nie były wskaźnikami niekorzystnych wyników po zastosowaniu bortezomibu w badaniu SUMMIT [24, 27]. Drach i wsp. [28] zaobserwowali krótki okres przeżycia, pomimo obiecującej częstości odpowiedzi, po leczeniu bortezomibem pacjentów ze szpiczakiem mnogim i delecją 13q.

W drugim badaniu fazy II – badaniu odpowiedzi klinicznej i skuteczności bortezomibu w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego (CREST) – skuteczność dwóch dawek bortezomibu (1,0 i 1,3 mg/m²) oceniano u 54 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali tylko leczenie pierwszego rzutu. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie bortezomibem w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem wynosiła 9,5 miesięcy i 13,7 miesięcy odpowiednio w grupie dawki 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m². Częstość odpowiedzi na sam bortezomib wynosiła 30% i 38% odpowiednio w grupie dawki 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m². Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby u pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem, wynosiła 7 miesięcy i 11 miesięcy odpowiednio w grupie dawki 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² [25].

Częstość odpowiedzi i bezpieczeństwo oceniano w stosunku do wyjściowego klirensu kreatyniny u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem, którzy byli leczeni bortezomibem w badaniach SUMMIT i CREST. Spośród 10 pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/minutę, 7 pacjentów ukończyło przewidziane w protokole 8 cykli leczenia, a u 2 spośród nich wystąpiła częściowa odpowiedź, przy czym częstość odpowiedzi była zbliżona do odnotowanej w całej leczonej populacji. Wśród pacjentów z klirensem kreatyniny >80 ml/minutę, 51-80 ml/minutę i <50 ml/minutę częstość przerywania leczenia i profil działań niepożądanych były zbliżone [29].

Bezpieczeństwo długotrwałego leczenia oceniano u 63 pacjentów, którzy byli leczeni bortezomibem w badaniach SUMMIT i CREST. Tych 63 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem leczonych w tym badaniu dodatkowym otrzymało średnio 7 dodatkowych cykli leczenia, co dało łącznie 14 cykli w okresie leczenia trwającym średnio 45 tygodni w badaniu głównym i badaniu dodatkowym. Ogółem 75% pacjentów otrzymywało deksametazon w połączeniu z bortezomibem przez średnio 5 cykli. Profil bezpieczeństwa był podobny pomiędzy badaniem dodatkowym i badaniem głównym, przy czym nie zaobserwowano kumulacji działań toksycznych [30].

Badanie APEX (ocena wpływu hamowania proteasomu na wydłużenie remisji) – międzynarodowe, randomizowane badanie fazy III – przeprowadzono w celu porównania skuteczności bortezomibu w stosunku do deksametazonu w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego [31]. Pacjenci ($n=669$), którzy otrzymywali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia i u których nie zaobserwowano oporności na deksametazon, byli randomizowani do grup otrzymujących bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dożylnie w dniach 1, 4, 8 i 11 co 3 tygodnie przez 8 cykli, a następnie przez 3 cykle w dniach 1, 8, 15 i 22 co 5 tygodni, bądź deksametazon 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 co 5 tygodni przez 4 cykle, a następnie przez 5 cykli w dniach 1-4 co 28 dni. Częstość odpowiedzi wynosiła 38% w przypadku bortezomibu i 18% w przypadku deksametazonu. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 8 miesięcy w grupie bortezomibu i 5,6 miesięcy w grupie deksametazonu. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w grupach bortezomibu i deksametazonu wynosiła odpowiednio 6,22 miesięcy i 3,49 miesięcy. Przeżywalność roczna wynosiła 80% wśród pacjentów otrzymujących bortezomib i 66% wśród pacjentów leczonych deksametazonem. To badanie fazy III APEX wykazało, że skuteczność bortezomibu stosowanego w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego jest tylko nieznacznie lepsza od samego deksametazonu. Co więcej, wyniki są mniej korzystne niż w badaniach fazy II SUMMIT i CREST.

W badaniu przeprowadzonym przez Musto i wsp. [32] 21 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wystąpił nawrót po leczeniu pierwszego rzutu polegającym na autologicznym przeszczepieniu komórek progenitorowych hemopoety i u których ponownie wystąpił nawrót po leczeniu drugiego rzutu z zastosowaniem talidomidu bądź oporność na to leczenie, otrzymało leczenie trzeciego rzutu z zastosowaniem bortezomibu. Osiemnastu pacjentów otrzymało co najmniej 2 cykle leczenia i oceniano u nich odpowiedź. Częstość odpowiedzi wyniosła 42,8%. Czas trwania odpowiedzi wynosił od 2 do ponad 14 miesięcy.

W wielu badaniach fazy I i II oceniano skuteczność schematów leczenia skojarzonego z zastosowaniem bortezomibu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Berenson i wsp. [33] opisali odpowiedzi zaobserwowane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim leczonych połączeniem bortezomibu (1,0 mg/m²) i melfalanu (w dawkach rosną-

cych od 0,025 mg/kg do 0,25 mg/kg). Dwudziestu ośmiu pacjentów spełniło kryteria oceny odpowiedzi, a ogólna częstość odpowiedzi wyniosła 43%, przy czym odpowiedzi pełnych było 7%, a odpowiedzi częściowych – 36%. Odpowiedzi obserwowano wśród pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni melfalanem lub bortezomibem.

W szeregu badań stosowano różne połączenia bortezomibu i talidomidu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Zangari i wsp. [34] opisali, że bortezomib w połączeniu z talidomidem i deksametazonem (VTD) wykazuje wyraźną aktywność w badaniu fazy I/II u pacjentów z zaawansowanym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Maksymalną częstość odpowiedzi (55% odpowiedzi częściowych, w tym 16% odpowiedzi niemal pełnych) odnotowano po 3 cyklach leczenia. Mediana okresu przeżycia bez objawów choroby oraz przeżywalność ogólna wśród wszystkich 85 pacjentów włączonych do badania wynosiła odpowiednio 9 i 22 miesiące; jednak nieprawidłowości cytogenetyczne i wcześniejsze leczenie talidomidem były związane z gorszą przeżywalnością.

W badaniu fazy II Chanan-Khan i wsp. [35] oceniali skuteczność bortezomibu w połączeniu z talidomidem w niskich dawkach i doksorubicyną liposomalną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim. Równocześnie podawano warfarynę w niskich dawkach w ramach zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Odpowiedź częściową zaobserwowano u 5 z 13 pacjentów spełniających kryteria oceny w chwili opracowywania raportu. Działania toksyczne były łatwe do opanowania; nie zaobserwowano także powikłań zakrzepowo-zatorowych. Co więcej, zaobserwowano odpowiedzi u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu steroidami, talidomidem lub doksorubicyną. Hollming i wsp. [36] opisali, że dołączenie doksorubicyny do schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) było związane z wystąpieniem odpowiedzi u 7 z 14 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, z których u większości występowała oporność na leczenie oparte na bortezomibie.

Ciulli i wsp. [37] wykazali, że schemat stosowania niskich dawek bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (LD-VTD) wydaje się możliwy do stosowania i skuteczny u pacjentów w starszym wieku oraz wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Palumbo i wsp. przeprowadzili badanie fazy II bortezomibu w połączeniu z melfalanem, prednizonem i talidomidem (V-MPT) jako leczenia ratunkowego [38]. Do badania tego włączono dwudziestu pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim. Po średnio 3 kursach leczenia i czasie obserwacji 5 miesięcy u 10 pacjentów (67%) wystąpiła odpowiedź, przy czym zaobserwowano 2 odpowiedzi pełne i 1 odpowiedź niemal pełną.

W badaniu fazy II Kropff i wsp. [39] oceniali skuteczność bortezomibu w połączeniu z deksametazonem w wysokich dawkach i cyklofosfamidem podawanym doustnie w niskich dawkach w leczeniu pacjentów

z nawrotowym szpiczakiem mnogim. Do tego badania zakwalifikowano pięćdziesięciu pacjentów. Pięćdziesiąt sześć procent pacjentów przerwało badane leczenie przed jego planowanym zakończeniem, głównie z powodu wystąpienia progresji choroby (10%) lub zdarzeń niepożądanych (34%). Ogólna częstość odpowiedzi wynosiła 76%, przy czym odnotowano 10% odpowiedzi pełnych i 66% odpowiedzi częściowych. Mediana czasu przeżycia bez objawów choroby wynosiła 10 miesięcy.

Badanie fazy I dotyczące połączenia bortezomibu z pegylowaną, liposomalną doksorubicyną wykazało, że schemat ten jest dobrze tolerowany. Ponadto prowadzi on do uzyskania odpowiedzi pełnej w 36% przy ogólnej częstości odpowiedzi rzędu 73% w populacji pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. W badaniu pilotażowym fazy II dotyczącym stosowania tego schematu jako leczenia pierwszego rzutu w szpiczaku mnogim odpowiedź zaobserwowano u 12 z 15 (80%) pacjentów spełniających kryteria oceny w chwili opracowania raportu [40].

Liczne badania fazy I i II wykazały, że bortezomib wykazuje także aktywność u pacjentów uprzednio nieleczonych.

Jagannath i wsp. [41] przeprowadzili badanie fazy II oceniające bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (dołączonym u 28 pacjentów) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Do tego badania zakwalifikowano pięćdziesięciu pacjentów, a 40 spośród nich spełniło kryteria oceny odpowiedzi. Częstość odpowiedzi wyniosła 85%. U dwunastu pacjentów wykonano przeszczepienie komórek progenitorowych hemopoezy – u wszystkich wystąpił pełny powrót czynności układu krwiotwórczego.

Harousseau i wsp. [42] przeprowadzili otwarte badanie fazy II oceniające połączenie bortezomibu i deksametazonu u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim będących kandydatami do autologicznego przeszczepienia komórek hemopoezy. Pobranie komórek progenitorowych hemopoezy wykonywano tuż przed cyklem 4 po przygotowaniu pacjenta przez podanie G-CSF. Do tego badania zakwalifikowano czterdziestu ośmiu pacjentów. Ogólna częstość odpowiedzi wynosiła 75%, a częstość odpowiedzi pełnych – 21%. We wszystkich przypadkach możliwe było odpowiednie pobranie komórek progenitorowych hemopoezy; jednak u 9 z 42 pacjentów liczba pozyskanych komórek CD34⁺ nie była wystarczająca do zapewnienia podwójnego autologicznego przeszczepienia komórek pnia (<4 x 10⁶/kg).

Dispenziera i wsp. [43] prowadzą badanie fazy II oceniające stosowanie bortezomibu w monoterapii jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem „wysokiego ryzyka” ($\beta 2 M > 5,5$ mg/l, wskaźnik PCL >1,0 lub delecja chromosomu 13 w badaniu cytogenetycznym metafaz). Do tego badania zakwalifikowano 44 pacjentów, a 18 spośród nich spełniło kryteria oceny odpowiedzi. Odpowiedź częściową zaobserwowano u 7 z 18 pacjentów spełniających kryteria oceny w chwili opracowywania raportu.

Popat i wsp. [44] opisali, że bortezomib w połączeniu z adriamycyną i deksametazonem (PAD) wykazuje wyraźną aktywność w badaniu fazy I/II u pacjentów z nowo rozpoznany, nieleczonym szpiczakiem mnogim. Osiemnastu pacjentów spełniło kryteria oceny odpowiedzi, a ogólna częstość odpowiedzi wynosiła 89%. Piętnastu pacjentów ukończyło wszystkie 4 cykle leczenia i skutecznie pobrano od nich komórki progenitorowe hemopoety z krwi obwodowej.

Stosując połączenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), Wang i wsp. [45] zaobserwowali indukcję remisji choroby (redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy o >75%) u 78% z 36 pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Remisje zostały potwierdzone w czasie 1,5 miesiąca u wszystkich pacjentów z odpowiedzią, w związku z czym nie było konieczne podawanie więcej niż 2 cykli leczenia przed zwiększeniem jego intensywności lub przejściem na leczenie podtrzymujące, co pozwoliło uniknąć potencjalnych działań niepożądanych oraz kosztów związanych z bardziej długotrwałym leczeniem. Po średnio 4 miesiącach intensywne leczenie z autologicznym przeszczepieniem komórek pnia z krwi zastosowano u 22 pacjentów bez poważnych powikłań. Ogólnie rzecz biorąc, remisję szpiczaka uzyskano u 89% wszystkich pacjentów, w tym u 31 pacjentów remisję pełną.

Mateos i wsp. [46] oceniali skuteczność stosowania schematu V-MP (bortezomib, melfalan, prednizon) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów starszych (w wieku >65 lat) z nieleczonym szpiczakiem mnogim. W badaniu fazy I/II uczestniczyło 60 pacjentów. Po średnio trzech 6-tygodniowych cyklach leczenia dane dotyczące 53 pacjentów spełniających kryteria oceny wykazały, że całkowita częstość odpowiedzi wyniosła 84% (28% – odpowiedź pełna z ujemnym wynikiem badania metodą immunofiksacji, 11% – odpowiedź pełna z dodatnim wynikiem badania immunofiksacji, 45% – odpowiedź częściowa). Przy okresie obserwacji trwającym średnio 7 miesięcy progresję choroby odnotowano u dwóch pacjentów z odpowiedzią (miesiące +9 i +10), 54 (90%) pozostawało przy życiu, a 6 (10%) zmarło. Obecnie trwa międzynarodowe, randomizowane badanie fazy III, którego celem jest ocena, czy schemat leczenia V-MP może zastąpić MP jako standardowe leczenie pacjentów w starszym wieku ze szpiczakiem mnogim.

Wyżej wymienione badania wykazały, że schematy leczenia skojarzonego z zastosowaniem bortezomibu stanowią skuteczne leczenie szpiczaka mnogiego. Przyszłe badania określą optymalne połączenia leków u pacjentów z określonymi cechami, jak również optymalne dawki i schematy podawania leków.

Bortezomib wykazuje także znaczną aktywność w szpiczaku odosobnionym, chłoniaku z komórek płaszczka, chłoniaku strefy brzeżnej i makroglobulinemii Waldenströma [35, 47-50].

Krauth i wsp. [49] opisali przypadek pacjenta z intensywnie leczonym w przeszłości i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, który objawiał się jako guz zlokalizowany w okolicy przykręgowej. Po trzech cyklach

podawania bortezomibu u pacjenta wystąpiła niemal pełna remisja, jak również całkowite zaniknięcie guza przykręgowego.

Coraz wyraźniej widać, że dołączenie bortezomibu do leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim zapewnia znaczne korzyści, przy czym istnieje tu pole do dalszego udoskonalenia leczenia [51].

Chauhan i wsp. [52] wykazali, że nowy inhibitor proteasomu NPI-0052 indukuje apoptozę w komórkach szpiczaka opornych na leczenie tradycyjne oraz na terapię bortezomibem. Preparat NPI-0052 różni się od bortezomibu strukturą chemiczną, wpływem na aktywność proteasomu, mechanizmem działania oraz profilem działań toksycznych na prawidłowe komórki. W badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych preparat NPI-0052 jest dobrze tolerowany i wydłuża okres przeżycia przy znacznie zredukowanej częstości nawrotów guza. Połączenie preparatu NPI-0052 i bortezomibu indukuje synergiczne działanie przeciwko szpiczakowi mnogiemu. Badanie to stanowi zatem uzasadnienie dla protokołów klinicznych oceniających preparat NPI-0052 w monoterapii i w skojarzeniu z bortezomibem w celu poprawienia wyników leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

W badaniu będącym przedmiotem niniejszego artykułu główne działania niepożądane bortezomibu były zbliżone pod względem rodzaju i częstości występowania do działań niepożądanych opisanych we wcześniejszych doniesieniach [23-25, 31]. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądany w naszym badaniu była neuropatia obwodowa (u 3 pacjentów), zmiany skórne – rumień wielopostaciowy i wysypka (u 3 pacjentów), gorączka (u 3 pacjentów), małopłytkowość (u 2 pacjentów), hipotonia (u 2 pacjentów), bóle brzucha (u 2 pacjentów) (Tab. III). U dwóch pacjentów wystąpiły działania niepożądane wymagające przerwania leczenia przed jego zakończeniem; jednym z tych działań był rumień wielopostaciowy (przypadek nr 5), a drugim – nasilenie neuropatii obwodowej (przypadek nr 4).

Związaną z leczeniem neuropatię dowolnego stopnia opisywano u 31% pacjentów w badaniu SUMMIT [24], u 36% pacjentów w badaniu APEX [31] oraz u 41% pacjentów w badaniu CREST [25].

U 2 spośród 3 naszych pacjentów neuropatia obwodowa ustąpiła całkowicie w okresie obserwacji. Poprawę lub ustąpienie neuropatii obwodowej opisywano u 51% pacjentów uczestniczących w badaniu APEX, u których objaw ten wystąpił podczas leczenia bortezomibem [31].

Związaną z lekiem małopłytkowość opisywano u 40% pacjentów w badaniu SUMMIT [24] i u 35% pacjentów w badaniu APEX [31]. Jak zaobserwowano w naszym badaniu oraz we wcześniejszych badaniach [23-25, 31], małopłytkowość występująca podczas leczenia bortezomibem miała charakter przejściowy, cykliczny i ustępowała w okresie dziesięciu dni, w którym zawieszano leczenie, co sugeruje możliwość patogenyzy tego zjawiska odmiennej niż w przypadku tradycyjnych leków stosowanych w chemioterapii.

We wcześniejszych badaniach wysypkę obserwowano u około 15-21% pacjentów leczonych bortezomibem [24,

25, 31]. Nie odnotowano wyraźnej tendencji dotyczącej cyklu, w którym występuje wysypka.

Podobnie do naszych obserwacji, Dimopoulos i wsp. [47] zaobserwowali hipotonię u 2 spośród 10 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma leczonych bortezomibem. Możliwość wystąpienia hipotonii podczas leczenia bortezomibem należy brać pod uwagę szczególnie w przypadku planowania prowadzenia leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

U pacjenta z makroglobulinemią Waldenströma leczonego bortezomibem opisano także ciężką porażenną niedrożność jelit [47].

W badaniu APEX [31] częstość występowania zaburzeń czynności serca podczas leczenia bortezomibem wynosiła 15%. Nie odnotowano żadnych istotnych zaburzeń dotyczących serca występujących z częstością przekraczającą 10%. U dwóch procent pacjentów podczas badania wystąpiła zastoinowa niewydolność serca.

Terpos i wsp. [53] opisali przypadek zespołu lizy guza u pacjenta ze szpiczakiem mnogim po podaniu bortezomibu.

Na koniec warto zauważyć, że w naszym przypadku nr 1 leczenie bortezomibem spowodowało zmniejszenie stężenia białka M IgGκ w surowicy, lecz jednocześnie odnotowano kilkakrotny wzrost stężenia wolnego lekiego łańcucha immunoglobulinowego typu κ w moczu. Obserwacja ta dodatkowo wskazuje na to, że do obiektywnej oceny skuteczności leczenia bortezomibem konieczne jest monitorowanie stężenia białka monoklonalnego zarówno w surowicy, jak i w moczu.

Prof. dr hab. med. Maria Kraj
Klinika Hematologii
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa
e-mail: mkraj@ihit.waw.pl

Piśmiennictwo

- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 335: 91-7.
- Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P i wsp. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC i wsp. Comparable survival in multiple myeloma with high dose therapy employing mel 140 mg/m² + TBI 12Gy autotransplants versus standard dose therapy VBMCP and no benefit from interferon maintenance: results of an intergroup trial S9321. *Blood* 2003; 102: 42a.
- Bladé J, Rosinol L, Sureda A i wsp. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-9.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevret S i wsp. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-6.
- Gulbrandsen N, Wisloff F, Brinch L i wsp. Nordic Myeloma Study Group: health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support. *Med Oncol* 2001; 18: 65-77.
- Voorhees PM, Dees EC, O'Neil B, Orlowski RZ. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6316-25.
- Coiffier B, Anderson KC, Kaye SB i wsp. Major advances in oncology: the clinical potential of proteasome inhibition. *EJC Suppl.* 2004; 2: 1-28.
- Adams J, Palombella VJ, Sausville EA i wsp. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59: 2615-22.
- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D i wsp. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and over-comes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071-6.
- Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M i wsp. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003; 101:1530-4.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG i wsp. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003; 101: 2377-80.
- LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T i wsp. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer Res* 2002; 62: 4996-5000.
- Roccaro AM, Hideshima T, Raju N i wsp. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. *Cancer Res* 2006; 66: 184-91.
- Ma MH, Yang HH, Parker K i wsp. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1136-44.
- Yang HH, Ma MH, Vescio RA, Berenson JR. Overcoming drug resistance in multiple myeloma. The emergence of therapeutic approaches to induce apoptosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4239-47.
- Bold RJ, Virudachalam S, McConkey DJ. Chemosensitization of pancreatic cancer by inhibition of the 26S proteasome. *J Surg Res* 2001; 100: 11-7.
- Russo SM i wsp. Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-κB. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 183-93.
- Peles S, Fisher NM, Devine SM i wsp. Weekly bortezomib (Velcade) preserves bone health by a direct effect on osteoclast function independent of its effect on malignant plasma cells. *Blood* 2005; 106: 965a.
- Heider U, Kaiser M, Schulz CO i wsp. Treatment of bortezomib increases osteoblast function in patients with multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 965a.
- Zangari M, Najarian KB, Esseltine DL i wsp. The anti-myeloma effect of bortezomib is associated with osteoblastic activity. *Blood* 2005; 106: 152-3a.
- Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS i wsp. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4420-7.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
- 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: 165-72.
- Bladé J, Samson D, Reece D i wsp. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J i wsp. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2977-81.
- Drach J, Kuenburg E, Sagaster V i wsp. Short survival, despite promising response rates, after bortezomib treatment of multiple myeloma patients with a 13q-deletion. *Blood* 2005; 106: 152a.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR i wsp. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005; 103: 1195-200.
- Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B i wsp. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005; 104: 2141-8.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.

32. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G i wsp. Bortezomib (Velcade) for progressive myeloma after autologous stem cell transplantation and thalidomide. *Leuk Res* 2006; 30: 283-5.
33. Berenson J, Yang H, Swift R i wsp. Bortezomib in combination with melphalan in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: a phase I/II study. *Blood* 2004; 104: 64a.
34. Zangari M, Barlogie B, Burns J i wsp. Velcade (V)-Thalidomide (T)-Dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma: long-term follow-up of phase I-II trial UARK 2001-37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T. *Blood* 2005; 106: 717a.
35. Chanan-Khan AA, Miller KC, Mc Carthy P i wsp. A phase II study of Velcade (V), Doxil (D) in combination with low-dose thalidomide (T) as salvage therapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenström Macroglobulinemia: encouraging preliminary results. *Blood* 2004; 104: 665a.
36. Hollmig K, Stover J, Talamo G i wsp. Bortezomib (Velcade™) + Adriamycin™ + thalidomide + dexamethasone (VATD) as an effective regimen in patients with refractory or relapsed multiple myeloma (MM). *Blood* 2004; 104: 659a.
37. Ciolli S, Leoni F, Gigli F i wsp. Low dose velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): An effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 171-3.
38. Palumbo A, Ambrozini MT, Pugno P i wsp. Velcade™ plus melphalan, prednisone, and thalidomide (V-MPT) for advanced multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 717a.
39. Kropff M, Bisping G, Liebisch P i wsp. Bortezomib in combination with high-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 716a.
40. Orłowski RZ, Peterson BL, Caligiuri MA i wsp. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as initial therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: CALGB study 10301. *Haematologica/the hematology journal* 2005; 90 Suppl 1: 151.
41. Jagannath S, Durie B, Wolf J. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for patients with previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 231a.
42. Harousseau JL, Attal M, Leleu X i wsp. Bortezomib (VELCADE) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study. *Blood* 2004; 104: 416a. *Haematologica* 2005; 90 Suppl 1: 148.
43. Dispenzieri A, Blood E, Vesole D i wsp. A phase II study of PS-341 for patients with high risk, newly diagnosed multiple myeloma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2A02). *Blood* 2005; 106: 715a.
44. Popat R, Oakervee HE, Curry N i wsp. Reduced dose PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 717a-718a.
45. Wang M, Delasalle K, Giralt S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2005; 106: 231a.
46. Mateos MV, Hernandez M, Mediavilla JD i wsp. A phase I/II national multi-center, open-label study of bortezomib plus melphalan and prednisone (V-MP) in elderly untreated multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 2165-72.
47. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MCh i wsp. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005; 90: 1655-8.
48. Goy A, Younes A, McLaughlin P i wsp. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 667-75.
49. Krauth MT, Bankier A, Valent P i wsp. Sustained remission including marked regression of a paravertebral plasmacytoma in a patient with heavily pretreated, relapsed multiple myeloma after treatment with bortezomib. *Leukaemia Res* 2005; 29: 1473-7.
50. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C i wsp. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 676-84.
51. Richardson PG, Schlossman R, Mitsiades C i wsp. Emerging trends in the clinical use of bortezomib in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 84-8.
52. Chauhan D, Catley L, Li G i wsp. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell* 2005; 8: 407-19.
53. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 623-5.

Otrzymano: 24 kwietnia 2006 r.

Przyjęto do druku: 3 października 2006 r.