

Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i deksametazonem w leczeniu I linii u chorego na szpiczaka plazmocytozowego i przewlekłą chorobę nerek niekwalifikującego się do auto-HSCT

Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of plasma cell myeloma in transplant-ineligible patient with renal failure

Anna Waszczuk-Gajda, Grzegorz Charliński, Dorota Zduńczyk,
Kamila Skwierawska, Małgorzata Paszkowska-Kowalewska, Beata Gierej,
Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska, Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Niewydolność nerek pogarsza rokowanie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (PCM). W artykule przedstawiono opis 82-letniego chorego na PCM klasy IgG lambda w stadium zaawansowania klinicznego IIIB według Durie-Salmona, o 3. stopniu zaawansowania według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego, ze współistniejącą niewydolnością nerek, leczonego bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Dotychczas pacjent uzyskał bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie. Poprawa jakości odpowiedzi na leczenie chorych na PCM dotyczy także osób po 75. roku życia leczonych zgodnie z protokołami chemioterapii opartymi na nowych lekach.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozowy, niewydolność nerek, bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 7-11

Abstract

Renal failure worsens prognosis of patients with plasma cell myeloma (PCM). The case of 82-year old patient diagnosed with PCM, categorized as stage IIIB according to Durie-Salmon classification, as stage III according to International Staging System classification and renal impairment treated with regimen containing bortezomib, melphalan, prednisone, was presented. As far the patient achieved very good partial response to treatment. Improvement of quality of response is also remarkable in patients with PCM older than 75 years old, treated with chemotherapy based on novel drugs.

Key words: plasma cell myeloma, renal impairment, bortezomib

Hematologia 2014; 6, supl. A: 7-11

Adres do korespondencji: Anna Waszczuk-Gajda, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 28 18, faks: 22 599 14 18, e-mail: annawaszczukgajda@gmail.com

Wprowadzenie

Szczyk plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowanym rozrostem klonalnym plazmocytów wywołanym przez wewnątrzkomórkowe zaburzenia cytogenetyczne. Objawy i skutki tej choroby zależą nie tylko od rozrostu plazmocytów, ale również od wytwarzanego przez nie białka monoklonalnego, a także różnych cytokin. Większość przypadków PCM (90%) rozpoznaje się u chorych powyżej 50. roku życia, a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi około 70 lat [1, 2]. Liczba starszych chorych na PCM będzie prawdopodobnie się zwiększała ze względu na wydłużenie przeżycia za sprawą wprowadzenia do terapii protokołów leczenia opartych na nowych lekach, takich jak bortezomib, talidomid czy lenalidomid. Wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) dotyczy przede wszystkim młodszych chorych, ale ten sam trend jest obserwowany w grupie chorych na PCM osób po 75. roku życia leczonych zgodnie z protokołami chemioterapii opartymi na nowych lekach. U 15–50% chorych na PCM stwierdza się niewydolność nerek [3]. Szczyk plazmocytowy jest najczęstszym nowotworem powodującym rozwój zarówno ostrej, jak i schyłkowej niewydolności nerek, nierzadko wymagającej leczenia nerkozastępczego. W 10–15% przypadków szczyk współlistnieje z pierwotną układową amyloidozą łańcuchów lekkich, co może sprzyjać rozwojowi niewydolności nerek [2].

W grupie chorych na PCM, u których jest stwierdzana niewydolność nerek, w zasadzie nowe dostępne leki mogą być stosowane bez modyfikacji dawek (talidomid, bortezomib). Wyjątek stanowi lenalidomid, którego stosowanie u chorych z niewydolnością nerek wymaga zmniejszenia dawek zależnie od klirensu kreatyniny [4, 5]. Standardem leczenia starszych chorych jest terapia oparta na jednym z nowych leków stosowanym najczęściej w skojarzeniu z melfalanem i glikokortykosteroidem [1].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 82 lat, z wywiadami przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*), został przyjęty do kliniki nefrologii z powodu postępującego osłabienia, obrzęków kończyn dolnych, hipotonii ortostatycznej i pogorszenia stanu ogólnego. Stan ogólny chorego określono na 2. według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęk kończyn dolnych sięgający okolic pachwin, a także obrzęk kończyn górnych oraz w okolicy lędźwiowej. W trakcie wykonanej diagnostyki stwierdzono: zespół nerczycowy (dobowa utrata białka 13,2 g), niedokrwistość normocytową (stężenie hemoglobiny [Hb] 8 g/dl), niewydolność nerek (stężenie kreatyniny 4,5 mg/dl, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 17,2 ml/min/1,73 m²), hipoproteinemię z hipoalbuminemią (stężenie białka całkowitego 3,6 g/dl, stężenie albuminy 1,98 g/dl), obniżone stężenie immunoglobulin IgG (391 mg/dl), IgA (30 mg/dl) i IgM (12 mg/dl), podwyższone stężenie β_2 -mikroglobuliny — 11,08 mg/l. W ramach dalszej diagnostyki stwierdzono obecność białka monoklonalnego klasy IgG lambda — zarówno w surowicy, jak i w moczu. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich typu kappa w surowicy wyniosło 50,4 mg/l, typu lambda — 976 mg/l, a stosunek kappa/lambda wyniósł 0,05. W badaniach radiologicznych układu kostnego stwierdzono cechy zaniku kostnego. Nie uwidoczniło złamań patologicznych. W badaniu szpiku kostnego odsetek plazmocytów stanowił 20% jego utkania. Dodatkowo wykonano barwienie czerwienią Kongo, stwierdzając obecność złogów amyloidu — zarówno w biopsji szpiku kostnego, jak i biopsji tkanki tłuszczowej. Poza upośledzeniem funkcji nerek u chorego podejrzewano także zaburzenie czynności serca w przebiegu amyloidozy (upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory serca z przerostem koncentrycznym mięśnia sercowego stwierdzanym w badaniu echokardiograficznym serca; frakcja wyrzutowa wynosiła 55%; podwyższone stężenie NT-pro-BNP, które wynosiło 2984 ng/ml). W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono pogrubienie ściany odbytnicy. Wydaje się, że wszystkie te objawy są następstwem odkładania amyloidu. Nie wykonano biopsji narządowej ze względu na wysokie ryzyko powikłań. U chorego nie stwierdzano cech skazy krwotocznej ani nie obserwowano zaburzeń krzepnięcia w podstawowym koagulogramie. Na podstawie wykonanej diagnostyki rozpoznano objawowego PCM IgG lambda w stadium zaawansowania klinicznego IIIB według Durie-Salmona i III według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego ze współlistniejącą amyloidozą łańcuchów lekkich lambda [6]. Ze względu na wiek i przewlekłą chorobę nerek chorego zakwalifikowano do leczenia 1 linii opartą na bortezomibie stosowanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP). Zastosowano pierwszy cykl leczenia według schematu VMP

w należnych dawkach: bortezomib 1,3 mg/m² podskórnie w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. od pierwszego do czwartego cyklu, prednizon w dniach 1.–4. każdego cyklu w zmniejszonej dawce ze względu na wiek i spodziewane działania niepożądane do 30 mg/dobę, melfalan 9 mg/m² w dniach 1.–4. każdego cyklu, a następnie — od cyklu piątego do dziewiątego — bortezomib raz w tygodniu w dniach 1., 8., 22. i 29. Po zastosowaniu pierwszego cyklu leczenia według protokołu VMP nie stwierdzano już obecności białka monoklonalnego w moczu, natomiast utrzymywały się białkomocz (dobowa utrata białka z moczem 10 g/dobę) i obrzęki podudzi kończyn dolnych. W trakcie drugiego cyklu leczenia stwierdzono zmniejszenie białkomoczu do 7,5 g/dobę i stężenia FLC lambda w surowicy (stężenia FLC kappa — 179,63 mg/l, lambda — 740 mg/l, stosunek stężeń kappa/lambda 0,24). Nie stwierdzano obecności białka monoklonalnego w moczu. Ze względu na niedokrwistość i niskie stężenie erytropoetyny endogennej u chorego z niewydolnością nerek w trakcie chemioterapii rozpoczęto leczenie darbopoetyną alfa w dawce 500 µg/ml, planowano dawkowanie co 3 tygodnie. Pacjent po jednym podaniu erytropoetyny uzyskał stężenie hemoglobiny 10,8 g/dl, jednak z powodu asymetrycznego obrzęku dolnej prawej kończyny w czasie drugiego cyklu leczenia VMP stwierdzono zakrzepicę żył głębokich, co wymagało zmiany leczenia kwasem acetylosalicylowym na heparynę drobnocząsteczkową — dalteparynę w dawkach modyfikowanych między 2500 a 10 000 j./dobę. Ze względu na przewlekłą chorobę nerek leczenie stosowano pod kontrolą aktywności heparyny w osoczu (stężenia anty-Xa). Po trzecim cyklu leczenia według schematu VMP u chorego stwierdzono małopłytkowość i neutropenię III stopnia według *według* klasyfikacji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Zmniejszono dawkę melfalanu do 5 mg/m²/dobę, bortezomib w dawce 1,3 mg/m² podawano raz w tygodniu; w trakcie dalszego leczenia nie obserwowano ponownie toksyczności hematologicznej 3. ani 4. stopnia (wg WHO), ponownie włączono bortezomib — 2 razy w tygodniu. Od piątego cyklu zgodnie z wytycznymi San Miguel i wsp. [7, 8], zaadoptowanymi do programu leczenia chorych na PCM w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dawkowanie bortezomibu zmieniono na raz w tygodniu.

Dotychczas chory otrzymał sześć cykli leczenia według protokołu VMP; uzyskał bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*) na leczenie i jest planowana kontynuacja tego leczenia. W badaniach służących ocenie sku-

teczności zastosowanego leczenia nie stwierdzono obecności białka monoklonalnego w moczu, stosunek stężeń FLC w surowicy uległ normalizacji (stężenie FLC kappa 47,93 mg/l, stężenie FLC lambda 27,81 mg/l, stosunek stężeń kappa/lambda 1,72), dobowa utrata białka z moczem zmniejszyła się do 8,63 g, a obecność białka monoklonalnego IgG lambda w badaniu immunofiksacji utrzymuje się. Wydaje się, że chory uzyskał VGPR na zastosowane leczenie. Obecnie parametry morfologii są następujące: liczba WBC — 6,35 G/l, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC, *absolute neutrophil count*) — 5,46 G/l, liczba limfocytów — 0,32 G/l, stężenie Hb — 8,7 g/dl, liczba PLT — 76 G/l. W trakcie dotychczasowego leczenia zgodnie ze schematem VMP pacjent kilkakrotnie wymagał przetoczenia 2 j. koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) z powodu objawowej niedokrwistości. Obserwuje się poprawę parametrów nerkowych, które osiągnęły następujące wartości: stężenie kreatyniny — 2,45 mg/dl, eGFR 36 — ml/min/1,73 m². Przedstawiony chory pozostaje obecnie w trakcie leczenia VMP (zakończył sześć z planowanych dziewięciu cykli), dlatego nie można jeszcze ocenić pełnych efektów leczenia.

Dyskusja

W grupie starszych chorych, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), stosowanie w I linii leczenia opartego na bortezomibie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wpływa na poprawę jakości odpowiedzi na leczenie, wydłuża OS [7, 8], a także zwiększa szansę na utrzymanie funkcji nerek [5]. Końcowe wnioski z międzynarodowego, wieloośrodkowego badania III fazy VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*) potwierdziły doniesienia odnośnie przeżycia i jakości odpowiedzi, także w analizie 5-letniej; leczenie według schematu VMP wiązało się z utrzymującą się poprawą przeżycia chorych w porównaniu z terapią według schematu MP (melfalan, prednizon) o 13,3 miesiąca (43,1 v. 56 miesięcy, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,695; p = 0,0004). W celu poprawy tolerancji i obniżenia ryzyka konieczności przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z terapią w badaniu VISTA, po wstępnym stosowaniu czterech cykli 42-dniowych podawania bortezomibu 2 razy w tygodniu (dni 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.), następowała zaplanowana zmiana dawkowania leku na raz w tygodniu (1., 8., 22. i 29.)

w kolejnych cyklach. Obserwowano zmniejszoną toksyczność [7, 8]. Ponadto stwierdzono, że podawanie bortezomibu podskórnie jest związane z niższym ryzykiem działań niepożądanych (szczególnie z niższym ryzykiem polineuropatii) i większym profilem bezpieczeństwa. Podawanie podskórne bortezomibu zostało zaakceptowane na podstawie wyników III fazy badania MMY-3021 u pacjentów z nawrotowym PCM [9, 10]. W badaniach wykazano porównywalną skuteczność leczenia bortezomibem podawanym podskórnie i dożylnie ze zmniejszeniem ryzyka polineuropatii w przypadku stosowania podskórnego [10]. Wydaje się, że podskórna droga podawania bortezomibu u przedstawionego chorego mogła wpłynąć na to, że nie doszło do rozwoju objawowej polineuropatii. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia bortezomibem konieczna jest ocena pod kątem polineuropatii.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Grupy Szpiczakowej (EMN, *European Myeloma Network*) [11] schemat VMP lub MPT (melfalan, prednizon, talidomid) jest standardowym protokołem chemioterapii stosowanym w terapii chorych na PCM niekwalifikujących się do auto-HSCT (stopień zaleceń A), jednak VMP ma przewagę nad schematem MPT. W leczeniu nowo zdiagnozowanych starszych pacjentów ze szpiczakiem schemat VMP charakteryzuje się lepszą jakością odpowiedzi oraz dłuższym okresem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS niż schemat MPT. Przewaga VMP nad MPT w zakresie redukcji ryzyka zgonu była istotna statystycznie niezależnie od stężenia kreatyniny, stanu pacjenta oraz stadium zaawansowania choroby [12].

Kolejnym ważnym zagadnieniem związanym z optymalizacją leczenia chorych na PCM jest dostosowanie dawek leku do stanu ogólnego chorego [1, 13]. Z powodu lepszej tolerancji, niższego ryzyka neutropenii i wydłużenia czasu terapii zgodnie z planem badania VISTA [7, 8], co znalazło odzwierciedlenie w Programie Lekowym NFZ, zaleca się stosowanie bortezomibu w ramach VMP od piątego do dziewiątego cyklu leczenia raz w tygodniu.

W trakcie leczenia bortezomibem należy pamiętać o ryzyku reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca, który w większości przypadków dobrze poddaje się leczeniu, natomiast może opóźnić lub przerwać chemioterapię. Ciągłe stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w trakcie leczenia bortezomibem zapobiegało dużej części reaktywacji, dlatego jest konieczne [14, 15].

U przedstawionego wyżej chorego na PCM ze współistniejącą niewydolnością nerek, leczonego bortezomibem, melfalanem i prednizonem, utrzymano funkcję nerek bez konieczności dializoterapii, a leczenie prowadzono w ramach jednodniowych hospitalizacji. W grupie starszych chorych niekwalifikujących się do auto-HSCT celem leczenia, poza uzyskaniem jak najlepszej odpowiedzi i wydłużeniem życia, ważne jest utrzymanie jego jakości, tj. między innymi panowanie nad działaniami niepożądanymi i toksycznością leczenia.

Podsumowanie

Stosowanie nowych leków w leczeniu PCM spowodowało 2-krotną poprawę długości przeżycia chorych. Niewydolność nerek pogarsza rokowanie u tych pacjentów. U starszych chorych na PCM niekwalifikujących się do auto-HSCT leczeniem z wyboru jest skojarzenie bortezomibu, melfalanu i prednizonu (VMP). Zastosowanie nowych leków w terapii PCM wiąże się zarówno z poprawą jakości odpowiedzi i wydłużeniem przeżycia, jak i poprawą parametrów nerkowych.

Piśmiennictwo

1. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2013. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 3–47.
2. Charliński G., Boguradzki P. Postępy w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. *Med. Dypł. — zeszyt eduk.* 2014; 10: 41–51.
3. Eleutherakis-Papaikovou V., Bamias A., Gika D. i wsp.; Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations and prognostic significance. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 337–341.
4. Dimopoulos M.A., Roussou M., Gkotzamanidou M. i wsp. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 423–429.
5. Charliński G., Ostrowski G., Wiater E. Leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy z niewydolnością nerek. *Acta Haematol. Pol.* 2012; 43: 173–186.
6. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
7. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 906–917.
8. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. i wsp. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies

- with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 448–455.
9. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S. i wsp. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 431–440.
 10. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S. i wsp. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012; 97: 1925–1928.
 11. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M. i wsp. European Myeloma Network. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232–242.
 12. Morabito F, Bringhen S, Larocca A. i wsp. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: 355–362.
 13. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1046–1060.
 14. Mateos M.V, Hernández J.M., Hernández M.T. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–2172.
 15. NCCN Guidelines, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Dostępne na: http://www.nccn.org/network/business_insights/flash_updates/flash_update_information.asp?FlashID=14. Data dostępu: 18.12.2014 r.