

# ZDRAVLJENJE DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA Z ZDRAVILOM BORTEZOMIB

## TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA WITH BORTEZOMIB

Veronika Kodre,<sup>1</sup> Peter Černelč<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

Izhodišča	<i>V retrospektivni raziskavi smo ugotavljali učinkovitost in varnost zdravila bortezomib in izsledke zdravljenja primerjali z že objavljenimi raziskavami.</i>
Metode	<i>Bortezomib so bolniki prejeli kot del vsakodnevnne klinične prakse in v okviru registriranih indikacij. Učinkovitost smo pri 66 bolnikih ocenili po prilagojenih merilih SWOG in ugotavljali odzivnost (PU, ZDU, DU in MU) oz. neodzivnost na zdravljenje (NS in NB). Odzivnost smo primerjali glede na razvrstitev v skupino z velikim (beta-2 mikroglobulin <math>\geq 5,5</math> mg/L) ali običajnim tveganjem (beta-2 mikroglobulin <math>&lt; 5,5</math> mg/L), starost bolnikov (<math>&gt; 65</math> ali <math>&lt; 65</math> let), število predhodnih zdravljenj (1 ali <math>&gt; 1</math>) in predhodno zdravljenje s talidomidom. Ocenili smo neželene učinke ter vzroke za predčasno prekinitev zdravljenja.</i>
Rezultati	<i>Bolniki so prejeli 1–7 predhodnih zdravljenj (mediana 1,5). Na zdravljenje se je odzvalo 80,3 % bolnikov (1,5 % PU, 45,5 % ZDU, 21,2 % DU in 12,1 % MU). Na odzivnost niso statistično pomembno vplivali: razvrstitev v skupino z velikim tveganjem (<math>p = 0,178</math>), starost bolnikov nad 65 let (<math>p = 0,756</math>), <math>&gt; 1</math> predhodno zdravljenje (<math>p = 0,419</math>) ali predhodno zdravljenje s talidomidom (<math>p = 0,475</math>). Med neželenimi učinki so se pojavljali: anemija (40,9 %), periferna neuropatija st. 3 ali več (28,7 %), okužbe (21,2 %), herpes zoster (12,1 %), nevtropenija (10,6 %), trombocitopenija (9 %) in gastro-intestinalne težave (7,5 %). Zdravljenje smo prekinili zaradi: periferne neuropatije (28,7 %), drugih hudih neželenih učinkov (6 %), neučinkovitosti zdravila bortezomib (19,7 %) ali načrtovane autologne PKMC (15,1 %).</i>
Zaključki	<i>Bortezomib (Velcade) je učinkovito in varno zdravilo tudi pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so razvili odpornost na predhodna zdravljenja ali smo jih zaradi neugodnega poteka bolezni uvrstili v skupino z velikim tveganjem.</i>
<b>Ključne besede</b>	<i>rak; monoklonski imunoglobulin; proteasomski zaviralec; Bence-Jones proteinurija; beta-2 mikroglobulin; Velcade</i>

---

### Abstract

Background	<i>In this retrospective study we evaluated effectiveness and safety of bortezomib, comparing our results with already published clinical studies.</i>
Methods	<i>Patients received bortezomib as part of everyday clinical practice and in the range of approved indications. We evaluated bortezomib effectiveness in 66 patients according to modified SWOG criteria and treatment responsiveness (CR, VGPR, PR, MR) or unresponsiveness (SD, PD). Treatment responsiveness was compared according to high risk (beta-2 microglobulin <math>\geq 5,5</math> mg/L) or standard risk (beta-2 microglobulin <math>&lt; 5,5</math> mg/L), patient's age (<math>&gt; 65</math> ali <math>&lt; 65</math> let), number of previous treatments (1 ali <math>&gt; 1</math>) and previous treatment with thalidomid. Side effects and reasons for early treatment discontinuation were also evaluated.</i>

---

### Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Veronika Kodre, dr. vet. med., Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana, tel: 01/401 1986, e-mail: vkodre@jnjsi.jnj.com

---

Results	<i>Patients received 1–7 previous treatments (median 1.5). Treatment responsiveness was observed in 80.3 % patients (1.5 % CR, 45.5 % VGPR, 21.2 % PR and 12.1 % MR). No statistical significant influence was observed according to: high risk (<math>p = 0.178</math>), age above 65 years (<math>p = 0.756</math>), &gt; 1 previous treatment (<math>p = 0.419</math>) or previous treatment with thalidomide (<math>p = 0.475</math>). Side effects of bortezomib treatment were: anemia (40.9 %), peripheral neuropathy grade 3 or more (28.7 %), infections (21.2 %), herpes zoster (12.1 %), neutropenia (10.6 %), trombocitopenia (9 %) and gastro-intestinal problems (7.5 %). Early discontinuation was observed due to: peripheral neuropathy (28.7 %), other serious side effects (6 %), bortezomib uneffectiveness (19.7 %) or planned autologous transplant (15.1 %).</i>
Conclusions	<i>Bortezomib (Velcade) is effective and safe treatment also for patients with multiple myeloma that developed resistance to previous treatments or belong to high risk patient group.</i>
<b>Key words</b>	<i>cancer; monoclonal immunoglobulin; proteasom inhibitor; Bence-Jones proteinuria; beta-2 microglobulin; Velcade</i>

## Uvod

Diseminirani plazmocitom je neozdravljiva maligna novotvorba. Nastane iz limfocitov vrste B, ki so skoraj dosegle zrelost plazmatke v kostnem mozgu.<sup>1</sup> Sama maligna novotvorba, produkti plazmocitovskih celic in interakcije le-teh z mikrookoljem v različnih organih sprožijo pri bolniku hude težave in zaplete.<sup>2</sup> Po podatkih Registra raka za Slovenijo<sup>3</sup> letno za diseminiranim plazmocitomom zboli okoli 80 bolnikov, prevalenca te bolezni v Sloveniji pa je okoli 230 bolnikov. Smernice za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v Sloveniji so v skladu s priporočili, ki veljajo v svetu za zdravljenje te bolezni.<sup>2,4-6</sup>

Bortezomib (Velcade) je prvo zdravilo iz razreda proteasomskih zaviralcev in prvo novo zdravilo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma po več desetletjih. Zdravilo bortezomib ima popolnoma nov način delovanja, zato je učinkovito tudi pri bolnikih, ki so razvili odpornost na prejšnje zdravljenje. Zdravilo zavira ključni encimski kompleks (proteasom) v celici in s tem vpliva na uničenje plazmocitovskih celic na več načinov. Zaviranje proteasoma povzroči motnje v celičnem krogu plazmocitovskih celic, onemogoča prepis za plazmocitomsko celico pomembnih genov, povzroči motnje v interakcijah med plazmocitovskimi celicami in njihovim mikrookoljem, zavira angioneogenezo in končno sproži apoptozo plazmocitovske celice.<sup>7</sup> V Sloveniji smo zdravilo bortezomib pričeli uporabljati leta 2004 pri bolnikih v obdobju neodzivnosti na citostatike kot zdravilo tretje izbire. Od leta 2005 dalje je zdravilo odobreno kot druga izbira zdravljenja in je tako primerno za bolnike, ki so prejeli vsaj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice (KMC) oz. presaditev pri njih ni bila mogoča. V raziskavi smo ocenjevali podatke o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z zdravilom bortezomib (Velcade) pri bolnikih, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za hematologijo (KO za hematologijo) Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Rezultate zdravljenja smo primerjali z že objavljenimi raziskavami o zdravljenju s tem zdravilom v literaturi.

## Bolniki in način zdravljenja

V retrospektivno raziskavo smo zajeli 119 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki smo jih z zdravilom bortezomib (Velcade) zdravili na KO za hematologijo med januarjem 2005 in decembrom 2007. Učinkovitost in varnost zdravljenja z zdravilom bortezomib smo ocenili pri 66 bolnikih, ki so bili primerni za oceno. Iz raziskave smo izključili bolnike, ki so prejeli manj kot dva kroga zdravljenja z zdravilom bortezomib (9 bolnikov), bolnike brez potrebnih podatkov o bolezni in zdravljenju (19 bolnikov), bolnike, ki zdravljenja z zdravilom bortezomib še niso zaključili (16 bolnikov), in bolnike, ki so zdravljenje nadaljevali v drugi bolnišnici (9 bolnikov). Bortezomib so bolniki z diseminiranim plazmocitomom prejeli kot del vsakodnevne klinične prakse in v okviru registriranih indikacij. Bolniki so prejeli bortezomib v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> na dan 1, 4, 8 in 11, čemur je sledil 10 dnevni premor. Največje dtevilo prejetih krogov zdravljenja je bilo osem. Zdravljenje z zdravilom bortezomib smo po presoji zdravnika kombinirali z deksametazonom 40 mg i.v. na dan dajanja zdravila bortezomib. V primeru neželenih učinkov zdravljenja, ki smo jih ocenili po lestvici NCI (National Cancer Institute),<sup>8</sup> smo odmerek zdravila bortezomib prilagodili po priporočilih proizvajalca.<sup>9</sup> Učinkovitost zdravila bortezomib smo ocenili ob zaključku zdravljenja po prilagojenih merilih SWOG, ki so prikazani v Razprednici 1.<sup>10,11</sup> Skupno število bolnikov, ki je po prilagojenih merilih SWOG doseglo popolno učinkovitost (PU), zelo dobro učinkovitost (ZDU), dobro učinkovitost (DU) in minimalno učinkovitost (MU), smo označili kot skupino, ki se je odzvala na zdravljenje z zdravilom bortezomib. Bolnike, pri katerih smo po zdravljenju ugotovili nespremenjeno stanje (NS) ali napredovanje bolezni (NB), smo označili kot skupino, ki se ni odzvala na zdravljenje z zdravilom bortezomib. Bolnike (n = 53), ki so imeli ob ugotovitvi bolezni podatke o serumskem albuminu in beta-2 mikroglobulinu, smo razvrstili tudi glede na stopnjo razširjenosti bolezni po oceni ISS (International Staging System).<sup>12</sup> Glede na vrednost beta-2 mikroglobulina

smo bolnike nadalje razdelili v skupino z velikim tveganjem (beta-2 mikroglobulin  $\geq 5,5$  mg/L) ali skupino z običajnim tveganjem (beta-2 mikroglobulin  $< 5,5$  mg/L) ter primerjali odzivnost na zdravljenje z zdravilom bortezomib v obeh skupinah. Odzivnost na zdravljenje smo primerjali tudi glede na starost bolnikov (mlajši od 65 let oz. starejši od 65 let), število predhodnih zdravljenj (1 oz.  $> 1$  zdravljenje) in predhodno zdravljenje s talidomidom. Kot statistični postopek za primerjavo odzivnosti zdravila bortezomib med skupinami smo uporabili test hi-kvadrat. V raziskavi smo ocenili tudi delež bolnikov z neželenimi učinki ob zdravljenju z zdravilom bortezomib ter ocenili vzroke za predčasno prekinitev zdravljenja.

### Razpr. 1. Ocena zdravljenja z zdravilom bortezomib po prilagojenih merilih SWOG.<sup>10,11</sup>

Table 1. Evaluation of bortezomib treatment according to modified SWOG criteria.<sup>10,11</sup>

Ocena učinkovitosti zdravljenja	Zmanjšanje monoklonskega imunoglobulina
Evaluation of treatment effectiveness	Decrease in monoclonal immunoglobulin
PU (popolna učinkovitost) CR (complete response)	100 %
ZDU (zelo dobra učinkovitost) VGPR (very good partial response)	75–99 %
DU (dobra učinkovitost) PR (partial response)	50–74 %
MU (minimalna učinkovitost) MR (minimal response)	25–49 %
NS (nespremenjeno stanje bolezni) SD (stable disease)	$< 25$ %, brez znakov napredovanja bolezni no progression
NB (napredovanje bolezni) PD (progression of disease)	Porast monoklonskega imunoglobulina v serumu ali urinu in drugi znaki napredovanja bolezni Increasing monoclonal immunoglobulin in serum or urine and other signs of progression

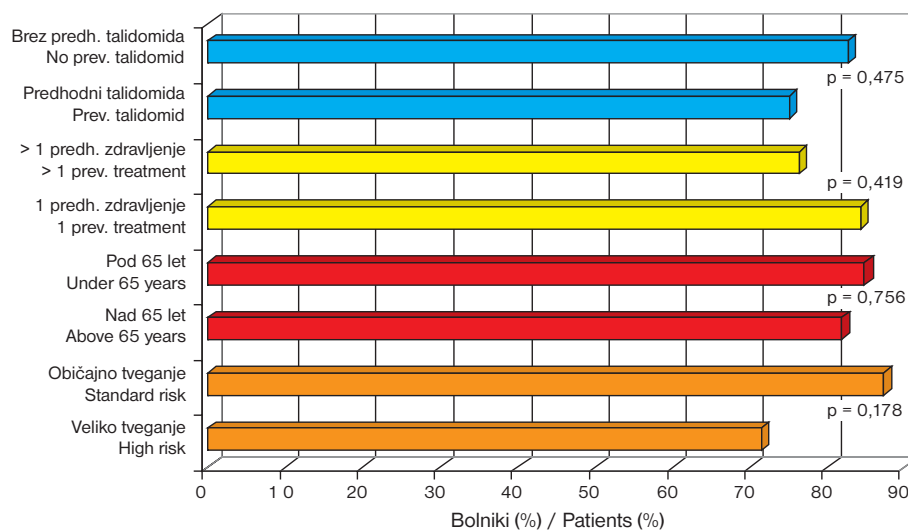
## Rezultati

Učinkovitost zdravljenja z zdravilom bortezomib smo ocenili pri 66 bolnikih, tj. pri 30 moških in 36 ženskah v starosti od 25 do 84 let (mediana 65 let). Osnovne značilnosti bolnikov v raziskavi so prikazane v Razpredelnici 2. Bolniki so prejeli od 2 do 8 krogov (mediana 4,5 kroga) zdravljenja z zdravilom bortezomib. Bortezomib smo pri večini bolnikov dajali v kombinaciji z deksametazonom (74,2 %), le manjši delež bolnikov (25,8 %) je bortezomib prejemal kot samostojno zdravilo. Kar 80,3 % bolnikov v raziskavi se je odzvalo na zdravljenje z zdravilom bortezomib (Razpr. 3). Pri tem smo pri 1,5 % bolnikov ugotovili PU, 45,5 % ZDU, 21,2 % DU in 12,1 % MU. Neodzivnost na zdravljenje z zdravilom bortezomib je bila 19,7 % (12,1 % NS in 7,6 % NB). Razlika v odzivnosti na zdravljenje z zdravilom bortezomib med skupino bolnikov z velikim tveganjem (beta-2 mikroglobulin  $\geq 5,5$  mg/L) in skupino z običajnim tveganjem (beta-2 mikroglobulin  $< 5,5$  mg/L) ni bila statistično pomembna (71,4 % vs. 87,2 %;  $p = 0,178$ ). Tudi starost bolnikov ni statistično pomembno vplivala na odzivnost na zdravljenje z zdravilom bortezomib ( $p = 0,756$ ). Bolniki, starejši od 65 let, so pri zdravljenju z zdravilom bortezomib dosegli 81,8-odstotno odzivnost, bolniki, mlajši od 65 let, pa 78,8-odstotno odzivnost na zdravljenje. Pri primerjanju odzivnosti na zdravljenje z zdravilom bortezomib glede na število predhodnih zdravljenj prav tako nismo ugotovili statistično pomembne razlike (1 zdravljenje 84,3 % vs.  $> 1$  zdravljenje 76,4 %;  $p = 0,419$ ). Tudi predhodno zdravljenje s talidomidom ni statistično pomembno vplivalo na odzivnost zdravljenja z zdravilom bortezomib ( $p = 0,475$ ). Pri bolnikih, ki so pred zdravilom bortezomib prejemali talidomid, je bila odzivnost 75 %, pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja s talidomidom pa 82,6 % (Sl. 1).

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z zdravilom bortezomib je bila anemija, ki se je pojavila pri 40,9 %

Sl. 1. Primerjava odzivnosti na zdravljenje z zdravilom bortezomib glede na tveganje (veliko ali običajno tveganje), starost (nad ali pod 65 let), število predhodnih zdravljenj (1 ali  $> 1$  zdravljenje) in predhodno zdravljenje s talidomidom.

Figure 1. Comparison of responsiveness to bortezomib treatment regarding risk group (high or standard risk), age (above or under 65 years), number of previous treatments (1 or  $> 1$  treatment) and previous treatment with thalidomid.



Odzivnost na zdravljenje: PU+ZDU+DU+MU/Responsiveness to treatment: CR+VGPR+PR+MR. Veliko tveganje: beta-2 mikroglobulin  $\geq 5,5$  mg/L/High risk: beta-2 mikroglobulin  $\geq 5,5$  mg/L, običajno tveganje: beta-2 mikroglobulin  $< 5,5$  mg/L/Standard risk: beta-2 mikroglobulin  $< 5,5$  mg/L.

## Razpr. 2. Osnovne značilnosti bolnikov.

Table 2. Baseline patients characteristics.

Parametri Parameters	Delež bolnikov Proportion of patients	
	n	%
Bolniki, primerni za oceno / Evaluable patients	66	
Starost (mediana, razpon) Age (median, range)	65 let/years (25-84 let/years)	
Spol / Gender		
Moški / Male	30	36
Ženske / Female	45,5 %	54,5 %
Vrsta diseminirane plazmocitoma / Type of multiple myeloma		
IgA	16	24,3 %
IgG	36	54,6 %
Bence-Jones	9	13,6 %
Drugo(IgD, limfoplazmatični limfom) / Other (IgD, lymphoplasmacytic lymphoma)	5	7,5 %
ISS stopnja / ISS stage*		
Stadij 1 / Stage 1	16	30,2 %
Stadij 2 / Stage 2	23	43,4 %
Stadij 3 / Stage 3	14	26,4 %
Razdelitev bolnikov glede na oceno tveganja / Patients groups regarding risk assesment*		
Skupina z velikim tveganjem / High risk group (beta-2 mikroglobulin/beta-2 microglobulin $\geq$ 5,5 mg/L)	14	26,4 %
Skupina z običajnim tveganjem / Standard risk group (beta-2 mikroglobulin/beta-2 microglobulin < 5,5 mg/L)	39	73,6 %
Število predhodnih zdravljenj (mediana, razpon) / No. of previous treatments (median, range)		
Bolniki z 1 zdravljenjem / Patients with 1 treatment	32	48,5 %
Bolniki z 2 ali več zdravljenji / Patients with 2 or more treatments	1,5 (1-7)	34
51,5 %		
Vrsta predhodnega zdravljenja/Type of previous treatment		
VAD (vinkristin, doksorubicin, deksametazon / Vincristine, doxorubicin, dexamethasone)	39	59 %
Talidomid / Thalidomid	20	30,3 %
VAD+ avtolog. PKMC / VAD+ autolog. transplant	17	25,7 %
AP (melfalan, prednison / melphalan, prednisone)	15	23 %
Samo deksametazon / only dexamethasone	4	6 %
Drugo / Other**	4	6 %
Čas od postavitve diagnoze do pričetka zdravljenja z zdravilom bortezomib (mediana, razpon) / Time from diagnosis to the bortezomib treatment (median, range)	23,5 mesecev/months (0,5-136 mesecev/months)	
Obdobje ocenjevanja zdravljenja z zdravilom bortezomib / Period of bortezomib treatment evaluation	Jan 2005-Dec 2007	

\* Ocena pri 53 bolnikih, ki so imeli ustrezne podatke. / Evaluation in 53 patients with evaluable data.

\*\* Mini alogena PKMC / mini allogenic transplant, DAC (arzenov trioksid / arsenic trioxide), cVAMP (ciklofosamid, vincristin, adriamicin, melfalan, prednison / cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, melphalan, prednisone), fludarabine.

### Razpr. 3. Učinkovitost zdravljenja z zdravilom bortezomib po prilagojenih merilih SWOG (10-11) in ocena odzivnosti na zdravljenje.

Table 3. Effectiveness of bortezomib treatment evaluated by modified SWOG criteria (10-11) and treatment responsiveness.

Učinkovitost zdravljenja Treatment response							
Bolniki Patients	PU CR	ZDU VGPR	DU PR	MU MR	NS SD	NB PD	Skupaj All
Št./No.	1	30	14	8	8	5	66
%	1,5 %	45,5 %	21,2 %	12,1 %	12,1 %	7,6 %	100 %
Ocena odzivnosti na zdravljenje Evaluation of treatment responsiveness							
Bolniki Patients	Odzivnost (PU+ZDU+DU+MU) Responsiveness (CR+VGPR+PR+MR)			Neodzivnost (NS+NB) Unresponsiveness (SD+PD)			Skupaj All
Št./No.	53			13			66
%	80,3			19,7			100

PU - popolna učinkovitost, ZDU - zelo dobra učinkovitost DU - dobra učinkovitost, MU - minimalna učinkovitost, NS - nespremenjeno stanje, NB - napredovanje bolezni  
CR - complete response, VGPR - very good partial response, PR - partial response, MR - minimal response, SD - stable disease, PD - progressive disease

bolnikov. Drugi neželeni učinki, ki so se pojavili v raziskavi, so bili: periferna nevropatija stopnje 3 ali več (28,7 %), okužbe (21,2 %), herpes zoster (12,1 %), nevropatija (10,6 %), trombocitopenija (9 %) in gastrointestinalne težave (7,5 %). Zdravljenje z zdravilom bortezomib smo predčasno zaključili pri 46 od 66 bolnikov. Vzroki za prekinitve zdravljenja so bili: periferna nevropatija stopnje 3 ali več (28,7 %), drugi hudi neželeni učinki zdravljenja (6 %; okužba, paralični ileus, driska, težave z dihanjem) ter neučinkovitost zdravila bortezomib (19,7 %). Zdravljenje smo predčasno zaključili tudi pri 10 bolnikih (15,1 %) zaradi načrtovane avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic (avtologna PKMC). Ti bolniki so pred avtologno PKMC prejeli od 2 do 6 krogov (mediana 3 krogi) zdravljenja z zdravilom bortezomib in dosegli ZDU (60 %), DU (30 %) in NS (10 %).

## Razpravljanje

V naši raziskavi smo glede na oceno učinkovitosti po prilagojenih merilih SWOG ugotovili, da se je 80,3 % bolnikov, ki je že prejelo od 1 do 7 predhodnih vrst zdravljenja (mediana 1,5), odzvalo na zdravljenje z zdravilom bortezomib. Naše rezultate zdravljenja lahko primerjamo z rezultati že objavljenih večjih raz-

iskav z zdravilom bortezomib (SUMMIT,<sup>13</sup> CREST,<sup>14</sup> APEX<sup>15,16</sup>), čeprav so v teh raziskavah za oceno učinkovitosti uporabili strožja merila EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation).<sup>17</sup> V raziskavi II. stopnje kliničnega preizkušanja - SUMMIT,<sup>13</sup> v katero so vključili 202 bolnika s šestimi predhodnimi vrstami zdravljenja (mediana, razpon 2–15), so ugotovili 35-odstotno odzivnost na zdravljenje z zdravilom bortezomib (PU, DU in MU). V omenjeni raziskavi so z zdravilom bortezomib zdravili samostojno, deksametazon so dodali le pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje (NS ali NB). V raziskavi CREST,<sup>14</sup> v kateri so primerjali predvsem učinkovitost različnih odmerkov zdravila bortezomib pri bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem, so ugotovili 33-odstotno (skupina 1: odmerek 1 mg/m<sup>2</sup>) oz. 50-odstotno odzivnost na zdravljenje (skupina 2: odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup>). Odzivnost na zdravljenje (PU, DU in MU) se je izboljšala, če so zdravilo bortezomib dodali deksametazon (44 % pri skupini 1 in 62 % pri skupini 2). Raziskava APEX<sup>15,16</sup> je bila mednarodna, randomizirana, odprta klinična raziskava, v kateri so pri 669 vključenih bolnikih primerjali učinkovitost zdravila bortezomib z velikimi odmerki deksametazona. Pri bolnikih, ki so prejeli dve predhodni vrsti zdravljenja (mediana, razpon 1–3), so z zdravilom bortezomib dosegli 46-odstotno odzivnost na zdravljenje (PU, DU in MU). Raziskava se je predčasno zaključila, saj so imeli bolniki, ki so jih zdravili z zdravilom bortezomib, kar 78-odstotno izboljšanje v podaljšanju časa do ponovitve bolezni in izboljšano skupno preživetje v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z velikimi odmerki deksametazona. Glede na strožja merila EBMT je odzivnost na zdravilo bortezomib v omenjenih raziskavah manjša kot v naši raziskavi. Za primerjanje odzivnosti je tako nekoliko bolj primerna raziskava Mikhaela s sod.,<sup>11</sup> v kateri so podobno kot v naši raziskavi uporabili prilagojena merila SWOG. V omenjeni raziskavi so pri 638 vključenih bolnikih, ki so prejeli od 1 do 11 predhodnih zdravljenj, dosegli 70,4-odstotno odzivnost na zdravljenje z zdravilom bortezomib (11,8 % PU, 22,9 % ZDU, 18,9 % DU, 16,8 % MU), kar je primerljivo z našimi izsledki.

Pri zdravljenju z zdravilom bortezomib v naši raziskavi nismo ugotovili statistično pomembne razlike v odzivnosti na zdravljenje med skupino bolnikov z velikim tveganjem in skupino z običajnim tveganjem ( $p = 0,178$ ), prav tako na odzivnost ni vplivala starost bolnikov nad 65 let ( $p = 0,756$ ), število predhodnih zdravljenj ( $p = 0,419$ ) ali predhodno zdravljenje s talidomidom ( $p = 0,475$ ). Naše ugotovitve sovpadajo z rezultati raziskave APEX, kjer so prav tako ugotovili, da je zdravilo bortezomib učinkovito tudi pri bolnikih z neugodnim potekom bolezni.<sup>15,16</sup> Tako so tudi ti bolniki (starost nad 65 let, > 1 predhodno zdravljenje, refraktorna bolezen, beta-2 mikroglobulin > 2,5 mg/L) imeli statistično značilno boljšo odzivnost na zdravljenje in podaljšan čas do napredovanja bolezni v primerjavi z bolniki, ki so v tej raziskavi prejeli le velike odmerke deksametazona.<sup>15,16</sup> Podobno kot v naši raziskavi so tudi v raziskavi APEX<sup>15,16</sup> ugotovili, da je odzivnost na zdravljenje z zdravilom borte-

zomib neodvisna od števila predhodnih zdravljenj ( $p = 0,153$ ). Ne glede na primerljivo odzivnost na zdravljenje pa so v tej raziskavi dokazali, da je bilo skupno preživetje bolnikov, pri katerih so z zdravilom bortezomib zdravili prej (kot druga izbira zdravljenja), statistično značilno daljše kot pri bolnikih, pri katerih so z zdravilom bortezomib zdravili kasneje (23,2 meseca vs. 16,3 mesecev;  $p = 0,047$ ). V drugih raziskavah so tudi dokazali, da je zdravljenje z zdravilom bortezomib učinkovito in varno pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem in bolnikih, ki potrebujejo nadomestno zdravljenje z dializo<sup>18,19</sup> ter pri bolnikih z neugodnimi citogenetičnimi spremembami (del 13q, t(4;14), t(11;14), CKS1B).<sup>20,21</sup> Zaradi pomanjkljivih podatkov o citogenetičnih spremembah v naši raziskavi učinkovitost zdravila bortezomib pri teh skupinah bolnikov nismo ugotavljali.

Bolniki so v naši raziskavi prejeli 4,5 krogov (mediana) zdravljenja z zdravilom bortezomib, kar je primerljivo z raziskavo Mikhaela s sod.,<sup>11</sup> v kateri so bolniki prejeli 5 krogov (mediana) zdravljenja s tem zdravilom. Kljub načrtovanim 8 krogom so bolniki zdravljenje z zdravilom bortezomib v naši raziskavi predčasno zaključili zaradi neželenih učinkov zdravljenja (34,7 % bolnikov), neučinkovitosti zdravljenja (19,7 %) ali načrtovane avtologne PKMC (15,1 %). Predčasna prekinitev zdravljenja z zdravilom bortezomib zaradi neželenih učinkov je v naši raziskavi primerljiva s podatki drugih objavljenih raziskav.<sup>11,16–18</sup> Kar 90 % bolnikov, pri katerih smo v naši raziskavi bortezomib uporabili kot predpripravo na avtologno PKMC, je že po 3 krogih zdravljenja (mediana) doseglo ZDU ali DU, kar dokazuje učinkovitost zdravila tudi pri tej skupini bolnikov.

Anemijo, ki je bila v naši raziskavi eden najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja in se je pojavila pri 40,9 % bolnikov, smo večinoma zdravili z rekombinantnimi epoetini ali transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Periferna nevropatija stopnje 3 ali več se je pojavila pri 28,7 % bolnikov. O manjši pojavnosti tega neželenega učinka poročajo v drugih raziskavah, kjer se je delež bolnikov s periferno nevropatijo stopnje 3 ali več gibal med 5,3 % in 11 %.<sup>11,13–16,22</sup> Ob tem se moramo zavedati, da pojav periferne nevropatije pogosto povezujejo tudi s predhodnim zdravljenjem s talidomidom ali vinkristinom kot tudi z boleznijo samo.<sup>22</sup> Tako je kar 80 % bolnikov v raziskavah SUMMIT in CREST imelo periferno nevropatijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom bortezomib.<sup>22</sup> V raziskavi APEX se je periferna nevropatija ob prilagoditvi zdravila bortezomib izboljšala ali izginila pri 64 % bolnikov v času 110 dni.<sup>22</sup> Trombocitopenija, ki se je v naši raziskavi pojavila pri 9 % bolnikov, je bila prehodna in povratna. Opazno je bilo zmanjševanje števila trombocitov ob prejemanju zdravila bortezomib in izboljšanje trombocitopenije v 10-dnevem obdobju, ko bolnik zdravila ni prejemal. O nekoliko večji pojavnosti trombocitopenije stopnje 3 ali več so poročali v že objavljenih raziskavah, kjer se je le-ta pojavila pri 26–30 % bolnikov.<sup>11,13–16,22</sup> Drugi neželeni učinki, ki smo jih ugotovili v naši raziskavi (okužbe, herpes zooster, nevtropenija, gastro-intestinalne težave), so večinoma pred-

vidljivi in obvladljivi, njihova pojavnost pa je primerljiva s podatki iz drugih raziskav.<sup>11, 13-16, 22</sup>

## Zaključki

Izsledki naše raziskave potrjujejo, da je bortezomib (Velcade) učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. Zaradi svojega posebnega načina delovanja je bortezomib učinkovit tudi pri bolnikih, ki so razvili odpornost na prejšnje zdravljenje ali pa jih zaradi neugodnega poteka bolezni uvrščamo v skupino z velikim tveganjem.

## Literatura

- Kocijančič A, Mrevlje F. Bolezni krvi in krvotvornih organov. Interna medicina, Ljubljana: DZS 1998; XII: 1099-101.
- Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet 2004; 363: 875-87.
- Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2007. Dostopno na: [www.onko-i.si/uploads/LP\\_2004.pdf](http://www.onko-i.si/uploads/LP_2004.pdf)
- Morgan GJ, Davies FE. Evolving treatment strategies for myeloma. Br J Cancer 2005; 92: 217-21.
- Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003; 4: 379-98.
- Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljčič T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Zdrav Vestn 2006; 75: 3-8.
- Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. Cancer Treatment Reviews 2003; 29 Suppl 1: 3-9.
- National Cancer Institute. NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 3.0. Dostopno na: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- Janssen-Cilag. Povzetek glavnih značilnosti zdravila bortezomib (Velcade). Dostopno na: [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)
- Kraut EH, Crowley JJ, Wade JL, Laufman LR, Alsina M, Taylor SA, et al. Evaluation of topotecan in resistant and relapsing multiple myeloma: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1998; 16: 589-92.
- Mikhael JR, Belch AR, Prince MH, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. Safety and efficacy results from a large (N = 638) international phase 3b study for expanded access to bortezomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. 11<sup>th</sup> International Myeloma Workshop 2007: abstract PO-635.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 2609-17.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004; 127: 165-72.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood 2007; 110: 3557-60.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. Br J Haematol 2007; 137: 429-35.
- Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998; 102: 1115-23.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. Cancer 2005; 103: 1195-200.
- Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. Blood 2007; 109: 2604-6.
- Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Leukemia 2007; 21: 151-7.
- Chang H, Trieu Y, Qi X, Xu W, Stewart KA, Reece D. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma. Leuk Res 2007; 31: 779-82.
- San Miguel J, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. Oncologist 2006; 11: 511-61.

Prispelo 2008-02-22, sprejeto 2008-03-03