

# A myeloma multiplex bortezomibalapú kezelése

Hazai tapasztalatok az első 60 beteg adatainak tükrében

Mikala Gábor, Batai Árpád, Ceglédi Andrea, Csukly Zoltán, Dolgos János, Halm Gabriella, Jánosi Judit, Kapás Balázs, Lovas Nóra, Lueff Sándor, Pető Mónika, Reményi Péter, Sipos Andrea, Tóth Zsuzsanna, Masszi Tamás

**BEVEZETÉS** – A bortezomibot, mint gyógyszer-hatástani csoportjában első proteaszómagátlót, 2004-ben törzskönyvezték refrakter vagy relapsusba került myelomás betegek mentő kezelésére. Osztályunkon 2005-től használjuk.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** – Retrospektív vizsgálatunkban az első másfél éves kezelési időszak tapasztalatait dolgoztuk fel. Hatvan myelomás betegünk nem első vonalbeli, bortezomibalapú (döntő többségben kombinációs) kezelésben részesült, legalább egy teljes terápiás ciklusban. Vizsgáltuk a kezelésre adott válasz fokát, a válasz időtartamát, a betegek túlélési adatait, valamint a kezelések szövődményeit és mellékhatásait.

**EREDMÉNYEK** – Az 56 elemezhető beteg közül legalább minimális laboratóriumi és klinikai választ 47/56 beteg mutatott, klinikailag jelentős választ 41/56 betegnél tapasztaltunk (legalább parciális remisszióba kerültek). Immunfixációnegatív, komplett remissziót értünk el hat betegnél. Betegeink medián progressziómentes túlélése 13 hónap lett (10,8–14,8 hó, n=49, a hat héten belül meghaltakra vagy hat hétnél rövidebb követési időre korrigálva), míg a teljes túlélés esetében a mediánt még nem értük el, a kezelt betegek egyéves túlélési valószínűsége 80,3%-nak bizonyult.

**KÖVETKEZTETÉSEK** – A 60 myelomás beteg kezelési adatai alapján egyértelmű, hogy a bortezomibalapú kezelés mind visszaeső, mind refrakter myelomás betegeink számára hatásos terápiát jelentett.

**OUR EXPERIENCE WITH BORTEZOMIB-BASED THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA BASED ON THE FIRST 60 PATIENTS**

**INTRODUCTION** – Bortezomib, a first-in-its-class proteasome-inhibitor drug was registered in 2004 for the salvage treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma. We have been using this drug in our department for the treatment of myeloma patients since 2005.

**PATIENTS AND METHODS** – In this retrospective study, treatment results (response rate, response duration, survival) as well as the complications and side effects were analysed based on 60 myeloma patients treated over a period of 18 months. The patients received at least one full cycle of non-first-line bortezomib-based (predominantly combinational) therapy.

**RESULTS** – At least minimal laboratory and/or clinical response was observed in 47 of the 56 patients who could be analysed. Clinically meaningful (at least partial remission) response was seen in 41 of 56 patients. Immune-fixation negative complete remission was achieved in six patients. Median progression-free survival of our patient population was 13 months (10.8–14.8 months, n=49, adjusted for patients lost in the first 6 weeks and for those with less than 6 weeks of follow-up). As for overall survival, the median has not been reached, while treated patients had an 80.3% probability of survival at one year.

**CONCLUSIONS** – Based on the treatment results of 60 myeloma patients, bortezomib-based therapy is clearly effective in relapsed and/or refractory myeloma.

**myeloma, bortezomib, kemoterápia, választarány, túlélés**

**myeloma, bortezomib, chemotherapy, response rate, survival**

dr. Mikala Gábor, dr. Batai Árpád, dr. Ceglédi Andrea, dr. Csukly Zoltán, dr. Dolgos János, dr. Halm Gabriella, dr. Jánosi Judit, dr. Kapás Balázs, dr. Lovas Nóra, dr. Lueff Sándor, dr. Pető Mónika, dr. Reményi Péter, dr. Sipos Andrea, dr. Tóth Zsuzsanna, dr. Masszi Tamás (levelező szerző/correspondent): Országos Gyógyintézeti Központ, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály/National Medical Center, Department of Haematology and Stem Cell Transplantation; H-1135 Budapest, Szabolcs utca 35. E-mail: tmasszi@ogyik.hu

Érkezett: 2006. október 11.

Elfogadva: 2006. november 28.

A myeloma multiplex klonális plazmasejt-szaprodással járó, rosszindulatú betegség, a második leggyakoribb hematológiai malignitás, amely az összes daganatos megbetegedés mintegy 1-2%-át adja. Magyarországon évente 350-400 új beteggel számolhatunk.

A betegség kezelésének több módja van, azonban végleges gyógyulást csak ritka esetekben, allogén őssejtátültetéssel lehet elérni. Az egymást követő visszaesések általában egyre nehezebben küzdhetők le, az elért remisszió pedig egyre rövidül. Számos myelomaellenes terápiás aktivitást mutató gyógyszert, gyógyszercsoportot ismerünk, a kezelés során ezeket többnyire kombinációban használjuk (1, 2). A szerekkel szembeni rezisztenciaviszonyok eltérőek. Kiemelhetők az alkilezőszerek, a kortikoszteroidok, a thalidomid, a lenalinomid és a bortezomib. Bizonyított még az anthracyclinek, a cisplatin és az etopozid hatása is.

A proteasómagátló bortezomib (Velcade), mint ennek a hatástani osztálynak az első képviselője, a XXI. század első éveiben került be a myelomaellenes fegyvertárba. Hazánkban 2005 júliusától rendelhető az Országos Egészségügyi Pénztár támogatásával, ezt megelőzően egyedi importból lehetett beszerezni. Hatásmechanizmusában és rezisztenciaviszonyait tekintve is teljesen új szerként tekinthetünk rá. Tulajdonságait és a törzskönyvezéséhez vezető vizsgálatok eredményeit részletesebben egy korábbi cikkünkben mutattuk be magyar nyelven (3).

A proteasóma a sejtmagban és a cytosolban jelen lévő, cső alakú sejtservecske, amely programozottan és szelektíven távolítja el egyrészt a károsodott, kóros szerkezetű, másrészt pedig a sejtciklus szabályozásában szerepet játszó fehérjéket. Mivel a daganatsejtek sejtciklusban tartása számos szabályozófehérje éppen megfelelő mennyiségét kívánja meg, a tumorsejtek érzékenyebbek a proteasóma működésének gátlására, ami kaszpáz-aktivációhoz és a daganatsejtek apoptózisához vezet.

Munkacsoportunk 2005 első hónapjai óta alkalmaz bortezomibot visszaeső és progresszív myelomás betegek kezelésére. Ebben a közleményben másfél év során összegyűlt kezelési tapasztalatainkról és eredményeinkről számolunk be.

## Betegek és módszerek

A 2005. január és 2006. augusztus közötti időszakban 78 myelomás beteget kezeltünk osztályunkon, legalább egy ciklus bortezomibot tartalmazó kúrával. Közülük ebben a cikkben az első 60 olyan beteg anyagát dolgoztuk fel, akik nem első kezelési vonalban kapták ezt a gyógyszert.

A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai adatait az 1. táblázat foglalja össze. Ennek alapján összegezzük, hogy javarészt már erőteljesen kezelt, „régibb” betegekről van szó. Mintegy harmaduk, azaz 24 beteg részesült előzőleg őssejtátültetésben. Tekintettel arra, hogy a kezelés bevezető időszakának eredményeit mutatjuk be, a kezelt betegek között nagyon sok az előrehaladott állapotú, és a rossz prognosztikai tényezőket mutató myelomások aránya is jelentősen magasabb a vártnál, hiszen időegység alatt a jó prognózisú betegek közül viszonylag kevesebb esik vissza. Minden hatodik beteg esetében az extramedullaris terjedés is igazolható volt, ami szintén összefügg az előrehaladott állapottal és a rossz prognózissal. Az M-protein megoszlása alapján is több az IgA-, az IgD- és lambda-monoklonállissal rendelkezők száma, mint amennyi a teljes myelomás populációban várható.

A betegpopuláció adataiból még kiemelésre kívánkozik, hogy 11 beteg szérumkreatinin-értéke a kezelés megkezdésekor, a myeloma multiplex okozta vesekárosodás miatt 200  $\mu\text{mol/l}$  feletti volt, és közülük négy beteget rendszeresen dializáltak.

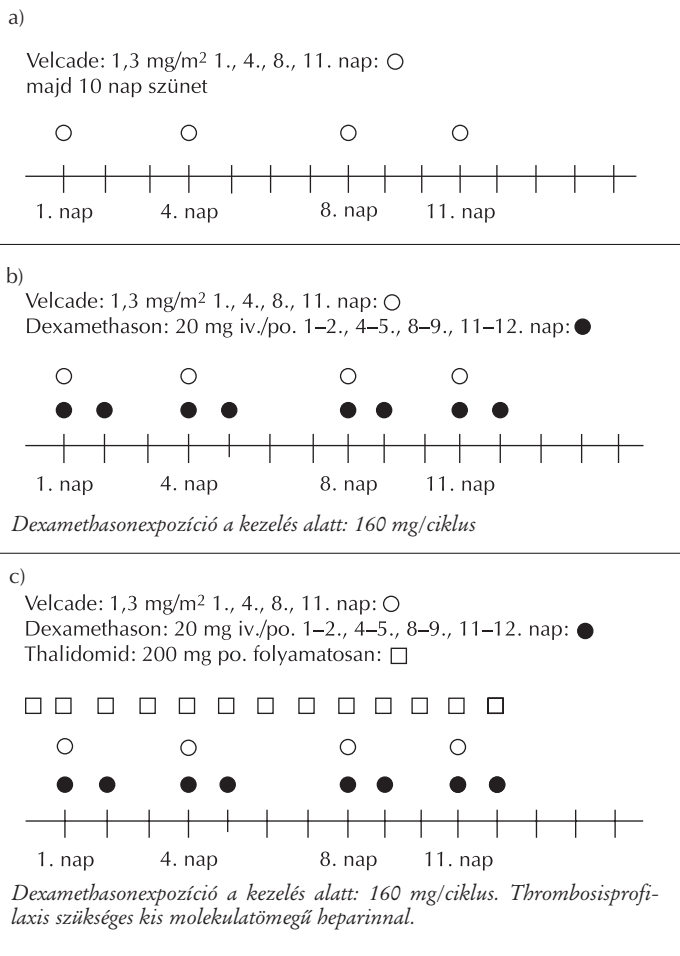
### 1. TÁBLÁZAT

*Bortezomibalapú kezelésben részesült, a korábbi kezelésre refrakter vagy relapsusban lévő myelomás betegeink*

Életkor	57 év (28–84 év)
Nem	31 férfi/29 nő
M-protein típusa	IgG: 31; IgA: 21; IgD: 2; IgE: 1; Bence Jones: 3; nonszekretor: 3; könnyűlánc: kappa: 34, lambda: 23
Diagnózistól eltelt idő	2,75 év (0–10 év)
Korábbi thalidomidkezelés	27 fő
Megelőző kezelési típusok száma	ötféle: 5 fő; négyféle: 10 fő; háromféle: 19 fő; kétféle: 15 fő; egyféle: 10 fő
Megelőző transzplantációk	autológ őssejtátültetés: 18 fő; tandem autológ átültetés: 3 fő; autológ, majd allogén átültetés: 1 fő; allogén átültetés: 2 fő; összesen: 24 beteg
Veseelégtelenség (szérumkreatinin >200 $\mu\text{mol/l}$ )	11 beteg
Közülük dializált	4 beteg
Kedvezőtlen citogenetika [ $\Delta 13q$ , $\Delta 13$ , $t(4;14)$ , $t(14;16)$ , $t(8;14)$ ]	26 beteg
Igazolt extramedullaris terjedés	10 beteg
Primer plazmasejtes leukaemia	1 beteg

1. ÁBRA

Bortezomibalapú kezelési protokolljaink a)–c). A protokollok adagolási sémáját lineáris időskálán, az egyes gyógyszereket szimbólumokkal jelölve mutatjuk be. a) A bortezomibkezelés alapprotokollja. b) Velcade-dexamethason kezelés. c) Velcade-dexamethason-thalidomid kezelés (folytatás a 2. ábrán)



Kezelés

Betegeink a bortezomibot folyamatban lévő cseppinfúzió mellett, az alkalmazási előíratnak megfelelően, gyors iv. injekció formájában kapták, 1,3 mg/m<sup>2</sup> dózissal, a kezelési ciklus 1., 4., 8. és 11. napján (1., 2. ábra).

Antiemetikumot az első időszakban automatikusan adtunk, később ennek szükségességét már nem láttuk, és a betegek többsége nem is igényelte. Krónikus veseelégtelenség esetén sem a gyógyszer dózisait, sem pedig az adagolás időrendjét nem módosítottuk. A bortezomibinjekciókat protokoll szerint 10 nap kezelési szünet követte. Betegeinktől azt kértük – 2006 májusától –, hogy a kezelés alatt ne szedjenek C-vitamint, mert kémiai reakció folytán ronthatja a bortezomib hatását (4).

A betegek mediánban öt (1–17) kezelési ciklust kaptak nem első vonalbeli kezelésük során. Csak bortezomib-monoterápiában részesült 11 beteg, bortezomib-dexamethason (Vel-Dex) kezelést kapott elsődleges kezelésként 24 beteg, citosztatikus vagy thalidomid-bortezomib kombinációt adtunk primer terápiá-

ként 25 betegnek. Veseelégtelenség esetén nem tértünk el a szokásos kezelési gyakorlatunktól (5).

Nem kielégítő válasz miatt módosítottuk a kezelési protokollt csaknem minden második (29) betegnél, dexamethasonból álló kiegészítést kapott hét beteg, citosztatikus kiegészítést 10 beteg, többféle kombinációs kezelést kapott 12 beteg. Mindössze egy alkalommal került sor terápiás „visszalépésre”, egy betegünknel PAD-kezelés (bortezomib, adriamycin, dexamethason) okozta súlyos és tartós neutropenia miatt a kezelést Vel-Dex protokoll szerint folytattuk.

Közel komplett remisszió (nCR) vagy komplett remisszió (CR) után még két ciklust adtunk. A kezelést abbahagytuk, ha platófázist értünk el, ha a beteg a kezelés felfüggesztését kérte (többnyire mellékhatás miatt), illetőleg kombinációkkal is dacoló, egyértelmű progresszió esetén.

Tizenkét beteg esetében a bortezomibalapú kezeléssel elért terápiás siker és állapotjavulás lehetővé tette autológ őssejtek gyűjtését és azt követően a transzplantációt.

Rezisztenciát állapítottunk meg és módosítottuk a kezelési protokollt, ha a kezelés mellett a klinikum (cytopeniák foka és/vagy csontvelői plazmasejtes infiltráció mértéke) erre utalt, vagy ha az M-protein mennyisége két ciklus után sem csökkent, vagy egy ciklus után >25%-ot nöött. A kezelésre adott válasz általunk is alkalmazott EBMT- (European Group for Bone Marrow Transplantation) vagy „Bladé-féle” kritériumait a 2. táblázat mutatja be. A szigorúan vett EBMT-kritériumoktól (6) annyiban tértünk el, hogy a kezelést követően csak nCR vagy CR esetében végeztünk megerősítő csontvelővizsgálatot. Extramedullaris terjedés esetén a CR megerősítéséhez komputertomográfia- vagy mágnesesrezonancia-vizsgálatot és MIBI (technécium-99m 2-metoxi-izobutil-izonitril) -szcintigráfiát is alkalmaztunk. A kezelést követő visszaesés definíciója követéses vizsgálatunkban heterogén volt. Egyértelműen relapsusként értékeltük, ha a beteg kezelőorvosa myelomaellenes aktív kezelést indikált. Számos, de nem minden esetben ezt rövid idővel megelőzte az M-protein újbóli megjelenése, nagyfokú emelkedése, csontvelői plasmocytosis, cytopeniák vagy extramedullaris plasmocytoma észlelése, de a relapsus idejét ekkor is a megkezdett kezelés első napjával definiáltuk. Két beteg esetében a visszaesést követően a beteg halála miatt nem került sor terápia megkezdésére, ekkor a biokémiai relapsus idejét vettük figyelembe.

Statisztikai analízis

Kezelési eredményeink adatfeldolgozására a Microsoft Excel, statisztikai analízisére pedig a Jandel Scientific Sigmaplot/Sigmastat® programjait használtuk fel. Az adatokat mediánjukkal, konfidenciaintervallumukkal, illetve a legfelső és legalsó előfordult érték feltüntetésével mutatjuk be. Az összes kezelési esetszám 60 volt, de négy beteg az első kezelés kapcsán meghalt, a válasz mértéke nem volt vizsgálható. Alcsoportok esetében a

kis elemszám miatt százalékos arányt nem jelölünk meg, hanem a konkrét esetszámokat mutatjuk be. A progressziómentes és teljes túlélés számításakor a kezelés első napjától számítottuk a túlélési adatokat.

## Eredmények

### A kezelésre adott válasz

Az első 60, bortezomibalapú kemoterápiával kezelt betegünk közül négyenél korai halál miatt nem volt értékelhető válasz. A kezelésre adott válaszarányt részletezve a 3. táblázat mutatja be. A betegek mintegy ¾ részében (47/56) legalább kisfokú válasz (MR) elérhető volt a kezeléssel. Minden második beteg esetében (29/56) parciális választ sikerült kapnunk. Kiemelkedő eredménynek számít, hogy 12 beteg (betegeink ötöde) esetében a régebbi – a negatív szérumelektroforézis-eredményen alapuló – kritériumok szerinti komplett remissziót értünk el, amelyek közül hat a szigorú, Bladéféle kritériumrendszernek is megfelelt. Komplett remisszió elérését bortezomib-monoterápiával csak egy esetben sikerült igazolni, két esetben bortezomib-dexamethason, három esetben pedig hármas kombináció vezetett a kiemelkedően jó válaszhoz. Betegeink gondos monitorozásának és a határozott terápiamódosítási stratégiának köszönhetően csak öt esetben észleltünk kombinációváltásra is rezisztens, progresszív betegséget (ezek döntően extramedullaris manifesztációk voltak), míg három esetben stabil betegséget sikerült legjobb válaszként elérnünk a betegek általános állapotának és hematológiai paramétereinek javulásával.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő 11 beteg bortezomibterápiára adott válasza nem tért el a teljes betegpopulációtól, két tartósan hemodializált betegünknel a fellépő tumorlízis miatt a kezelés kapcsán a művesekezeléseket sűríteni kellett, egyiküknel a kezelést követően a dializálást fel lehetett függeszteni.

### A kezelésre adott válasz kinetikája

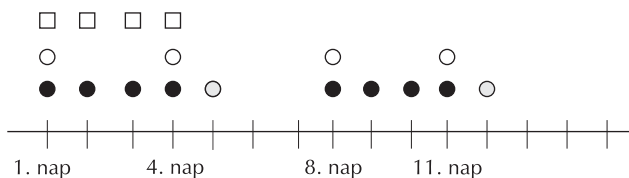
A bortezomibalapú kezelésre adott válasz általában gyors, a Velcade gyári nevet is a „velocity” szóból képezték. Különösen igaz lehet a fenti állítás a hármas kombinációk hatására (5). Mégis, adatainkat elemezve ötféle terápiás választ láthatunk, legalábbis a válasz kinetikája szempontjából (3. ábra): 1. A betegek egy kis részében a válasz igen gyors és kettő–négy ciklus alatt CR is kialakulhat (gyors CR). Ezt a választ láttuk 10 betegnél. 2. Ennek ellenpólusa az a betegcsoport, ahol terápiás választ még kombinációváltással sem tudtunk elérni (rezisztencia: öt betegnél). 3. A leggyakoribb az, hogy noha már az első kezeléstől észlelhető a beteg paramétereinek javulása és az M-protein lassú, egyenletes csökkenése, CR nem jön létre (javuló PR). 4. A negyedik betegcsoport tagjainál a válasz nem nagyon gyors, de ha a beteg elegendő számú ciklust tolerál, nCR vagy CR elérhető (lassú CR: két beteg). 5. Egy kis betegcso-

## 2. ÁBRA

Bortezomibalapú kezelési protokolljaink d)–f) (az első ábra folytatása. d) Velcade-dexamethason-doxorubicin (PAD) kezelés. e) Velcade-prednisolon-melphalan kezelés. f) VDT-PACE kezelés

d)

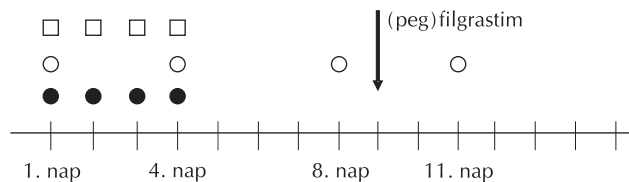
Velcade: 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8., 11. nap: ○  
 Dexamethason: 40 mg iv./po. 1–4., 8–11. nap: ●  
 Dexamethason: 20 mg iv./po. 5., 12. nap: ○  
 Doxorubicin: 9 mg/m<sup>2</sup> egyórás infúzió 1–4.nap: □



Dexamethasonexpozíció a kezelés alatt: 320–360 mg/ciklus. PID esetén 40 mg/m<sup>2</sup> összdózisban per os idarubicin adható.

e)

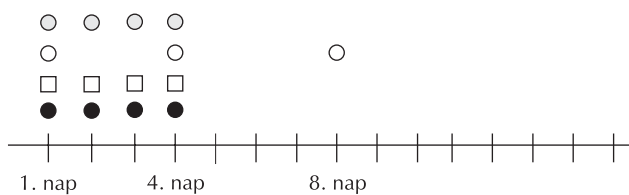
Velcade: 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8., 11. nap: ○  
 Prednisolon: 60 mg/m<sup>2</sup> 1–4. nap: ●  
 Melphalan: 9 mg/m<sup>2</sup> 1–4. nap: □



Prednisolonexpozíció: 240 mg/m<sup>2</sup>/ciklus.

f)

Velcade: 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8. nap: ○  
 Doxorubicin: 10 mg/m<sup>2</sup> 24 órás infúzió 1–4. nap: ●  
 Cyclophosphamid: 400 mg/m<sup>2</sup> 24 órás infúzió 1–4. nap: ●  
 Etopozid: 40 mg/m<sup>2</sup> 24 órás infúzió 1–4. nap: ●  
 Cisplatin: 10 mg/m<sup>2</sup> 24 órás infúziós 1–4. nap: ●  
 Thalidomid: 400 mg/nap 1–4. nap: □  
 Dexamethason: 40 mg/nap 1–4. nap: ○



Thrombosisprofilaxisis kis molekulatömegű heparinnal, és granulocytakolónia-stimuláló faktor adása szükséges. A gyógyszeradagolás centrális kanült igényel. Hidráls mellett adható kúra, mobilizálásra is alkalmas.

portnál (fejlődő rezisztencia: két beteg) a gyors kezdeti választ rezisztencia kialakulása követi, amit egy kombinációváltás áttör, de az így elért remisszió is általában rövid idejű, majd ismét terápiás váltás szükségessége merül fel.

### Túlélési adatok

Bármely kezelési módszernél az értékelés kemény végpontja a kezelt betegek túlélése, a kezelésre adott válasz csak az esetek egy részében arányos a túléléssel.

2. TÁBLÁZAT

A kezelésre adott válasz kritériumai vizsgálatunkban	
Az elért válasz	Meghatározás
MR (minor válasz)	25–50% M-protein-redukció; vizelet-könnyűlánc ↓ 50%, de >0,2 g/nap
PR (parciális válasz)	>50% M-protein-redukció; vizelet-könnyűlánc <0,2 g/nap
nCR (közel komplett remisszió)	M-protein nem mérhető a szérumból és a vizeletből kapilláris EP alapján, de az immunfixáció még pozitív vagy csak egyszer negatív; <5% csontvelői plazmasejtszám
CR (komplett remisszió)	immunfixáció-negatív kétszer ismételve; <5% csontvelői plazmasejtszám; plasmocytomák képkalkotóval nem mutathatók ki

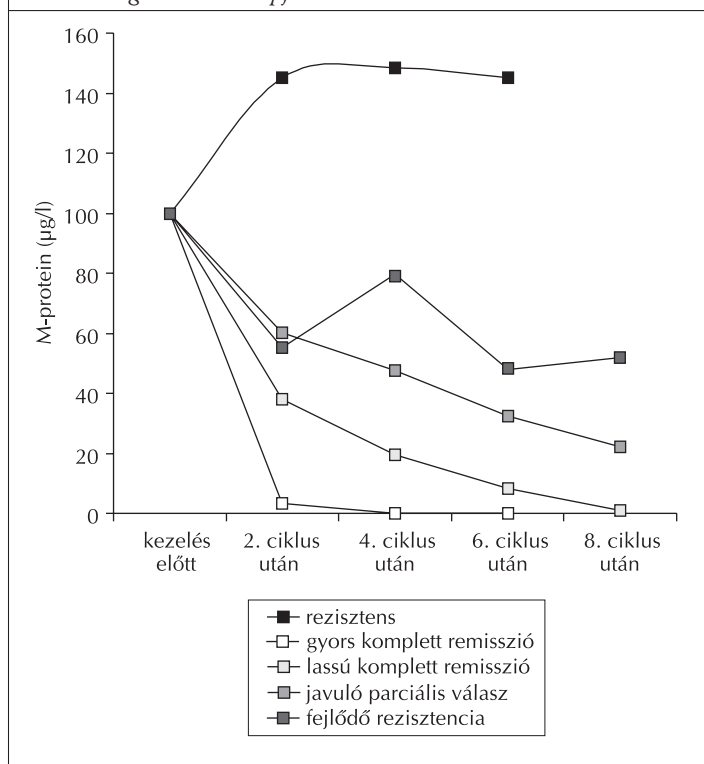
3. TÁBLÁZAT

A bortezomibalapú kezelésre adott válaszok betegeink körében (n=56)	
A válasz foka	n
A kezelés alatt progressziót mutató betegség (PD)	5
A kezelés alatt stabil (választ egyik irányban sem mutató) betegség (SD)	4
Kisfokú (minor) válasz (MR)	6
Parciális válasz (PR)	29
Közel komplett remisszió (nCR)	6
Komplett remisszió (CR)	6
Teljes válaszarány: MR+PR+nCR+CR=47/56 beteg.	
Klinikailag jelentős válasz: PR+nCR+CR=41/56 beteg.	

Teljes túlélés esetén a végpont a beteg halála, míg progressziómentes túlélésről addig beszélhetünk, amíg relapsus vagy terápiarezisztencia egyértelműen nem mutatkozik az adott betegnél. Bár a myeloma progressziója kimondható, ha az M-protein mennyisége több mint 25%-os emelkedést mutat és ez a mérés megerősítést nyer, saját adataink feldolgozása során a progresszió időpontjának azt a napot tekintettük, amikor a betegség előremenetele nemcsak biokémiai módszerekkel volt detektálható, hanem klinikai tüneteket okozott és/vagy terápiás módosítást tett szükségessé.

3. ÁBRA

A bortezomibalapú kezelésekkel elért terápiás válaszok típusai. A terápiás válaszok bemutatásának illusztrálására az M-protein mennyiségét tüntetjük fel a ciklusszám függvényében, reprezentatív betegek adatai alapján



Túlélési adatainkat kétféleképpen elemeztük. A 4. ábrán eredményeink bemutatása tisztítatlan formában látható, de elvégeztük az analízist úgy is, hogy kizártuk azokat a betegeket, akik az első hat hét során meghaltak, valamint a hat hétnél rövidebb ideje követett betegeket. Úgy éreztük, hogy indokolt ez a kétféle feldolgozás, mert több betegünknek *ultimum refugiumként* adtunk bortezomibterápiát a szer hozzáférhetőségének kezdetekor, mai lehetőségeink szerint jóval korábban megkezdtek volna mentő kezelésüket. Minden bizonnyal egy multicentrikus klinikai vizsgálatba e betegek többségét nem lehetett volna beválasztani, és ezeknek a betegeknek mintegy fele meghalt a rossz általános állapot és a kísérő betegségek következtében, bár néhány esetben válasz jelei náluk is észlelhetők voltak. Mindkét feldolgozás nagyon hasonló eredményt adott. A medián progressziómentes túlélés 13 hónap lett (CI: 10,8–14,8 hó, n=49, a hat héten belül meghaltakra vagy hat héten belüli követési időre korrigálva), míg a teljes túlélés esetében a mediánt még nem értük el, az egyéves túlélés valószínűsége 80,3%-nak bizonyult. A Kaplan–Meier-féle túlélési görbéken az is látható, hogy vannak tartósan progressziómentes, hosszan túlélőink is.

A kezelést követő őssejt-transzplantáció

A hazai törzskönyv szerint a bortezomib „javallt olyan előrehaladott myeloma multiplexben szenvedő betegek

kezelésére, akik korábban legalább egy terápiás próbálkozón estek át, és már részesültek csontvelő-transzplantációban vagy arra alkalmatlanok”. Bár a kemorezisztencia a nagy dózisú kemoterápiának és az őssejtátültetésnek nem egyértelmű kontraindikációja, a rossz általános állapot biztosan az. A nem kielégítő általános állapot hátterében pedig igen gyakran az előrehaladott, kezelésekre rezisztens myeloma áll. Saját betegek körében 17-nél értünk el olyan eredményt bortezomibalapú kezeléssel, amely a beteg kemorezisztenciáját áttörve transzplantációra alkalmas állapotba hozta a beteget. E betegek közül 12-nél már meg is történt az átültetés (11 autológ, egy allogén), öten eredményes őssejtgyűjtést követően várólistán vannak. Az őssejtgyűjtést, a megtapadást vagy a transzplantáció szövődményeit tekintve nem láttunk a megszokottól eltérést. A 12, átültetésen átesett beteg közül két beteg relapsusba került, a többiek remisszióban vannak. Ezt a tényt, vagyis az eredményes bortezomibtartalmú „indukciós” kezelést rövideken követő, mintegy azt konszolidáló, nagy dózisú kemoterápiát és őssejt-transzplantációt mindenképpen figyelembe kell venni a jó túlélési eredmények értékelésekor.

Fontosnak tartjuk annak a kemo- és thalidomidrezisztens, hetente háromszor dializált myelomás betegünknek az esetét is, akinek az általános állapota és vesefunkciói bortezomibalapú kombinációs kezelésre jelentősen javultak, majd a nagy dózisú kemoterápiát és autológ őssejtátültetést követően művesekezelése elhagyhatóvá vált.

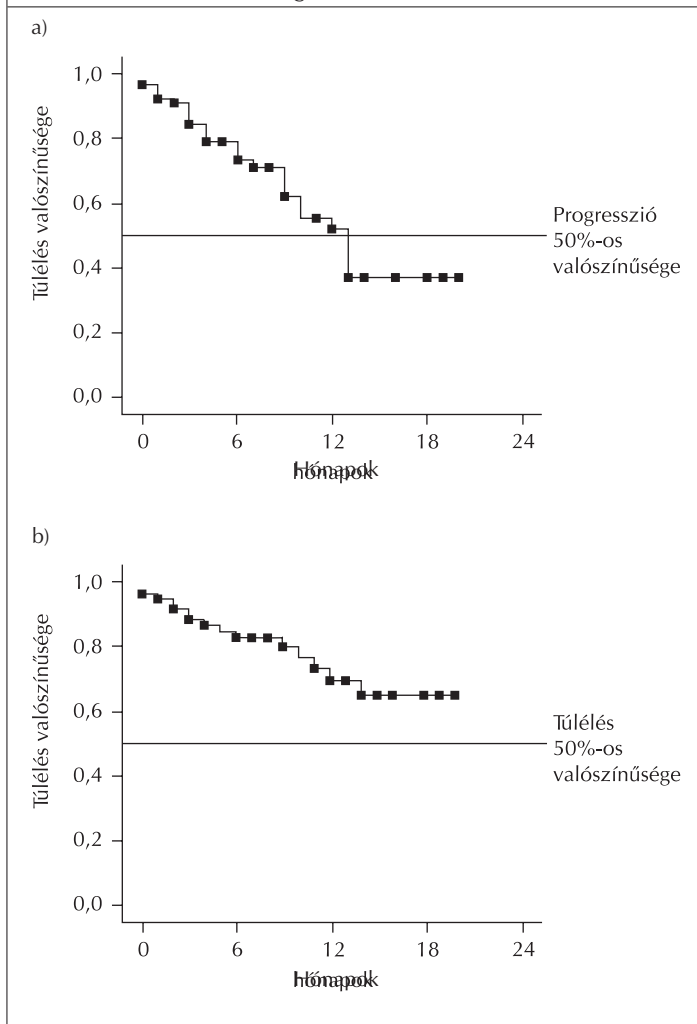
## A kezelések mellékhatásai és szövődményei

A bortezomibalapú kezelés mellékhatásait és szövődményeit a 4. táblázat mutatja be. A „legbiztosabban” jelentkező mellékhatás a thrombocytopenia (5. ábra). Hatvan kezelt betegünk közül 56-nál jelentkezett, 18 betegnél legalább egy alkalommal thrombocytatranszfúzióra is szükség volt. A thrombocytopenia mélypontja a kúra 11–14. napjánál van, a 21. napra rendszerint spontán rendeződik. Fatális thrombocytopeniás vérzés egy esetben fordult elő.

A bortezomibalapú kezelések kiemelkedő myelomellenes hatását jelzi, hogy három betegnél a terápia megkezdését követően tumorlízis-szindróma jelentkezését észleltük. A bortezomibalapú kezelések mellett a fertőzések (bronchitis, pneumonia, Candida-stomatitis) gyakoriak voltak, viszonylag ritkábban fordultak elő bortezomib-monoterápia esetén és gyakrabban kombinációk kapcsán, ilyen esetekben neutropeniás infekciót, szepszist 12 betegnél észleltünk. A herpesvirus-fertőzések prevenciójára lymphopenia esetén általában (de nem minden esetben) acyclovirprofilaxist alkalmaztunk, ennek ellenére négy betegnél lépett fel herpes zoster fertőzés. Gyakoriak voltak a gastrointestinalis panaszok, súlyosabban mintegy 15 beteget érintettek, döntően hasmenés formájában, amely általában néhány órával a bortezomibinjekció beadása után jelentkezett és egy-két napig tartott, loperamidra reagált.

## 4. ÁBRA

Kaplan–Meier-féle túlélési görbék 49 beteg adatai alapján. Az adatokat cenzúráztuk a hat héten belül meghaltakra és a hat hétnél rövidebb követési idejű betegekre. a) A medián progressziómentes túlélést 13 hónapnál érjük el. b) Az egyéves teljes túlélés 80,3% valószínűségű



A bortezomibalapú kezelés jellegzetes mellékhatása a perifériás, szenzoros polyneuropathia volt. Ez a hatodik ciklusnál már minden betegnél kialakult, de több betegnél már a második ciklust követően panaszt okozott. Tüneteit tekintve érzészavar és zsibbadás jellemezte az alsó végtagon, majd a kézen is, „zokni-kesztyű” elrendezésben. Gyakoriak voltak az éjszakai panaszok, négy esetben izomgörcsök is jelentkeztek. A neuropathia megjelenésének másik formája a neuropathiás fájdalom volt, ami döntően a talpi, lábközépcsonti részre volt lokalizálható, esetenként nehezítette a járást. Ez sosem jelentkezett a negyedik ciklust megelőzően. A harmadik neuropathiás mellékhatás okozta a legtöbb klinikai problémát, ez az orthostaticus hypotonia volt, hat beteget érintett, két esetben ismételt eszméletvesztéseket okozott.

Ritkább, de említésre méltó mellékhatások a következők voltak: gyengeség (öt beteg), depresszió (két beteg), hepatotoxicitás (négy beteg), pitvarfibrilláció

## 4. TÁBLÁZAT

*A bortezomibtartalmú kezelések során észlelt súlyos szövődmények és mellékhatások*

Szövődmény, mellékhatás	Az érintett betegek száma
<i>Thrombocytopenia</i>	56
Transzfúziót igénylő	18
Fatális vérzéssel járó	1
<i>Infekciók</i>	60
Igazolt szepszis	12
Neutropeniás láz	–
Pneumonia	–
Oropharyngealis candidiasis	–
Herpes zoster	4
<i>Gastrointestinalis tünetek</i>	
Súlyos hasmenés	15
Hányinger, hányás	–
<i>Neuropathia</i>	42
Neuropathiás fájdalom	15
Izomgörcsök	4
<i>Tumorlízis-szindróma</i>	3
<i>Hepatotoxicitás</i>	4
<i>Pitvarfibrilláció</i>	3
<i>Mélyvénás thrombosis</i>	2
<i>Orthostaticus hypotonia</i>	6
Eszméletvesztést okozó	2

(három beteg), extrasystolia (két beteg), illetve mélyvénás thrombosis (két beteg).

## Megbeszélés

A myeloma multiplex gyakori és – kivételes helyzetektől eltekintve – gyógyíthatatlan, rosszindulatú hematológiai megbetegedés. Az esetek kétharmadában a diagnózist követő primer kezelés eredményes, ugyanakkor a visszaeső vagy a primer kezelésre nem reagáló betegek számára nincs a birtokunkban hatékony terápia. A citosztatikus mentő kezelések toxikusak, a beteg életminőségét jelentősen rontják, és hatásuk általában nem éri el a primer kezelés hatékonyságát. Ebben a helyzetben az első áttörést a thalidomidkezelés 1999-es bevezetése jelentette, de a kedvezőtlen prognózisú betegek eredményes kezelésére a proteasómagátló bortezomib felfedezésével nyílt mód (3, 7).

A szer egyesült államokbeli törzskönyvezését követően egyedi méltányosság útján a magyar betegek is hozzájuthattak ehhez a gyógyszerhez. Munkacsoportunk hazánkban az elsők között alkalmazta más terápiára nem reagáló betegek kezelésére. Ezt követte egy „bemutatózó”, hatékonyságot felmérő gyógyszer-vizsgálat (Velcade Expanded Access), amelyben két centrumban összesen 20 beteg számára biztosítottak bortezomibot. (Osztályunkon 10 beteg részesült terápia-

piában e vizsgálat keretében.) Eközben a szer bekerült a hazai gyógyszerkincsbe és recept alapján rendelkezhetővé vált.

A CREST (8) és SUMMIT (9) vizsgálatok elsőként a bortezomibkezelés monoterápiás hatékonyságát bizonyították. Az utóbbi vizsgálatban relapsusba került és az első mentő kezelésre nem válaszoló betegek esetében monoterápiával 35%-os válaszarányt értek el, a betegek közül 4% CR-be, 6% nCR-be került. Dexamethasonnal kiegészítve a kezelést további 18%-kal megnövekedett a válaszolók aránya, elsőként biztonságosan igazolva a kombinációk klinikai hatékonyságát. A CREST vizsgálatban refrakter vagy relapsusba került betegek vettek részt, ebben a populációban a monoterápia hatékonysága 50% lett (8). Mivel a preklinikai előkísérletek a bortezomib citosztatikummal és thalidomiddal együtt adásának előnyét támasztották alá, több kisebb vizsgálatot végeztek (10–16), amelyekben a kombinációk hatását vizsgálták, és kiemelkedően jó, esetenként 80%-os válaszarányt és 30%-os komplett remissziót értek el.

Mindezen irodalmi adatok alapján saját betegeinket döntően bortezomibot is tartalmazó kombinációs kezeléseket részesítettük, a monoterápia indikációjának azt tekintettük, ha valamilyen okból az adott betegnél a bortezomib kombinációban adása ellenjavallt volt. Ennek megfelelően csak bortezomib-monoterápiában mindössze 11 beteget részesítettünk, a többiek kezelésük során kombinációs terápiát kaptak legalább egy ciklusban. Ezzel a határozott kezelési felfogással is magyarázható, hogy a legjobb irodalmi eredményeket megközelítő, 78%-os válaszarányt értünk el betegeinknél.

Irodalmi adatok szerint a válaszadás sebessége gyors (8, 9, 17–19), válasz általában két ciklus alatt elérhető, de vannak lassan reagáló betegek is. Saját anyagunk ennek megfelelően alakult, és mint a 2. ábra mutatja, öt-féle választípust észleltünk. A heterogén válaszok hátterében álló prognosztikai tényezőket a viszonylag kis esetszám miatt nem tudtuk felbecsülni, mindazonáltal néhány benyomást említésre méltónak látunk. Citosztatikus kombináció alkalmazása esetén a válasz kinetikája általában gyorsnak bizonyult. Irodalmi adatokkal egyezően (18, 20) a válasz gyakran igen gyors volt a 13-as kromoszóma abnormalitásával járó, valamint t(4;14)-transzlokációt hordozó betegség esetén is, CR is kialakult több ízben, de a válasz ritkán bizonyult tartósnak. Egyetértünk azokkal a közlésekkel (21), amelyek szerint a jó prognózisú myeloma genotoxikus gyógyszerekkel (például nagy dózisu melphalan) elért komplett remissziója és a rossz prognózisú myeloma bortezomibbal elért komplett remissziója valószínűleg különböző klinikai helyzetet jelent. Rossz prognosztikát jósoló tényezők esetében többször előfordult a kezelés közben észlelt progresszió is, esetenként transzformálódott klinikummal, ami klonális szelekció jelenléte is utalhat (18, 20).

Irodalmi adatok szerint a komplett remissziót el nem érő betegeknek előnye származhat a nyolc vagy több terápiás ciklus alkalmazásából (22), de saját bete-

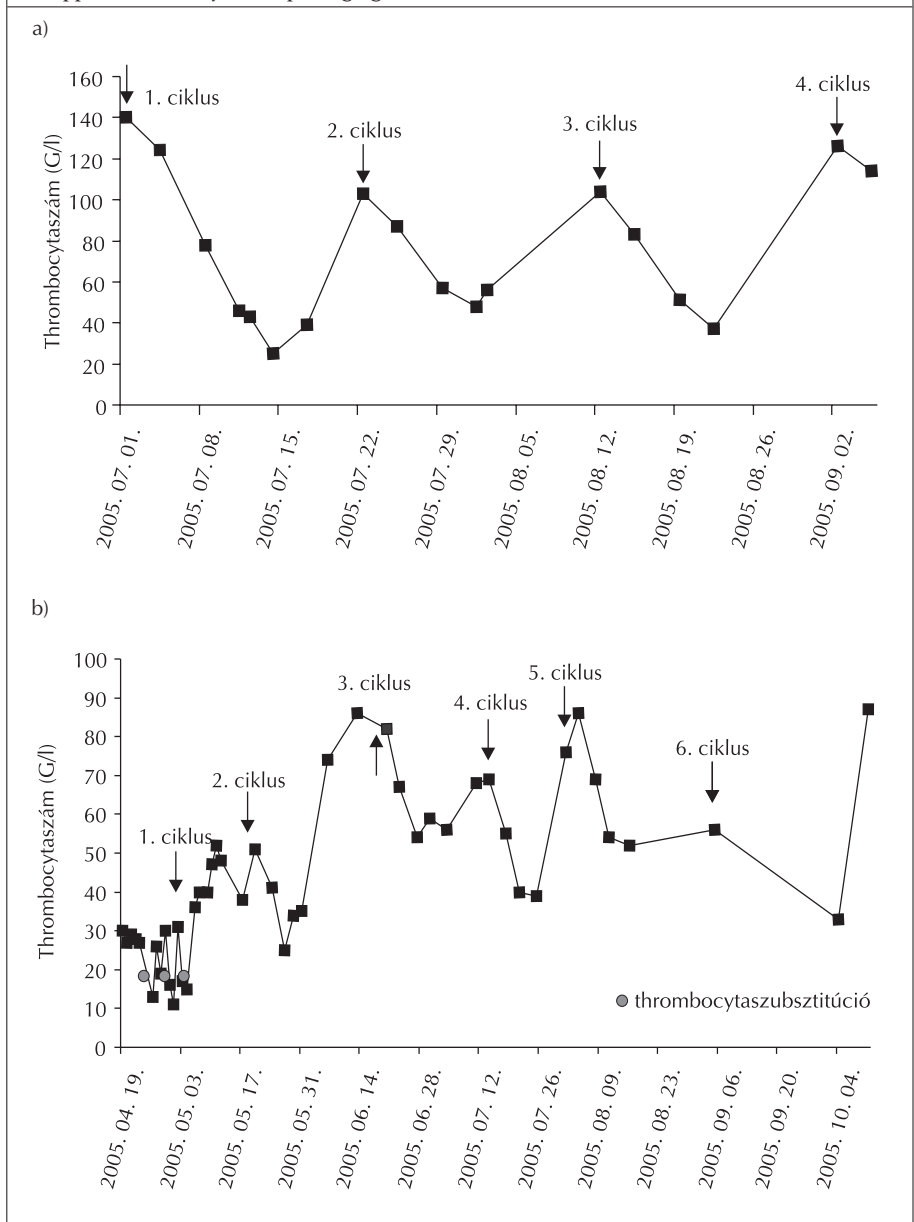
geink közül eddig csak hat betegnél tudunk nyolc vagy e feletti ciklus-számot megadni a neurotoxicitás korlátja miatt. Mindazonáltal e betegek között volt egy CR a hetedik ciklus után és egy nCR a nyolcadik ciklust követően, ami igazolja a szakirodalomban közölt tapasztalatokat.

Az APEX vizsgálatban (19) összehasonlították a bortezomib-mono-terápia és a nagy dózisú dexamethason túlélésre gyakorolt hatását 669, refrakter vagy relapsusba került betegen. Bár a vizsgálat nem kellő válasz esetén lehetőséget nyújtott a másik karba kerülésre, és később etikai okból valamennyi beteget átirányították a bortezomibkarra, kiderült, hogy ebben a betegcsoportban a bortezomib mind progressziómentes (hét hónap), mind pedig teljes túlélésben (89% egyéves túlélés) jobb volt, mint a nagy dózisú dexamethason (5,6 hónap progressziómentes túlélés, 72% egyéves teljes túlélés). Saját adataink kedvezően hasonlíthatók össze ezekkel az irodalmi adatokkal, különösen, ha az analízisből kizárjuk azokat a betegeinket, akik a kezelés első hat hetében hunytak el. Természetesen árnyalja és látszólag – bár a beteg szempontjából nagyon is valóságosan – javítja túlélési adatainkat, hogy 12 betegünknel a bortezomibbal elért remisszióban összejeteket gyűjtöttünk, és nagy dózisú kemoterápiát követően autológ (egy esetben allogén) összejt-átültetést végeztünk, tehát a túlélési adatok mindkét kezelés hatását tükrözik.

Fontos szempont a kezelések kapcsán a mellékhatások jelentkezése és a betegek életminősége. Thrombocytopenia csaknem minden betegünknel jelentkezett, de mono-terápia vagy dexamethasonkombináció esetén – az irodalmi adatoknak megfelelően (23) – csak viszonylag ritkán volt szükség trombocytatranszfúzióra. A trombocytaszupportációra szoruló betegek vagy transzplantáció utáni korai relapsus állapotában voltak, vagy kiterjedt betegség miatt eleve thrombocytopenia állt fenn náluk a kúra kezdetén (néhány beteg már a kezelés előtt is szubsztitúcióra szorult), vagy előzőleg myelotoxikus citosztatikus kombinációkban részesültek. Említésre méltónak találjuk azt, hogy néhány betegünknel nem alakult ki számottevő thrombocytopenia, és ilyenkor többnyire a bortezomib daganatellenes hatását sem észleltük. Mindez eltérő drogmétabolizmus vagy proteaszómapolimorfizmus lehetőségét is felveti. Saját betegeink között a kezelést leggyakrabban a mellékha-

## 5. ÁBRA

*Thrombocytopenia bortezomibkezelés alatt. a) Típusos trombocytaszám-ingadozás egy reprezentatív beteg adatai alapján. b) A trombocytaszám ingadozása és szupportáció kiterjedt alapbetegség mellett*



tásként fellépő perifériás szenzoros polyneuropathia, illetve a neuropathiás fájdalom limitálta. A neuropathia első jeleit általában a negyedik ciklusnál észleltük, és ezt követően a bortezomibot tartalmazó kúrák mellett a tünetek gyorsan fokozódtak. A tünetek enyhítésére – hatékonyabb fegyver híján – B<sub>1</sub>-, B<sub>6</sub>-vitamint, liponsavat, carbamazepint alkalmaztunk, változó hatékonysággal. A neuropathiás fájdalom kezelésére külföldön eredményesen használják a gabapentint és a pregabalint. (Ilyet csak egy esetben tudtunk alkalmazni, mivel hazánkban csak diabetes okozta neuropathiás fájdalom esetén kap társadalombiztosítási támogatást.) Az irodalmi adatoknak megfelelően (24) előbb észleltünk neuropathiát thalidomiddal előkezelte betegeken és a thalidomid-neuropathiával szemben a bortezomib-

neuropathia – a gyógyszer elhagyásakor – többnyire reverzibilis volt.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a bortezo-  
mib új terápiás lehetőséget jelentett az elmúlt másfél  
évben betegeink számára, és számos terápiás sikert  
eredményezett. Néhány valóban reménytelenül rossz  
állapotban lévő betegen tudtunk a gyógyszerrel segíte-  
ni, az említett 12 esetben pedig transzplantációra alkal-

mas állapotba kerülhettek betegeink. Fontosnak látjuk  
azonban azt is megjegyezni, hogy mindez jelentős  
költségek árán valósulhatott meg: mind a gyógyszer,  
mind pedig a szupportív kezelés tehertétel. Reméljük,  
hogy a további új és hatékony szerek (például a  
lenalinomid) befogadásával tovább javulhat azoknak az  
életesélye, akik ebben a nehezen kezelhető betegsэг-  
ben szenvednek.

## IRODALOM

1. Radványi G, Masszi T, Tarkovics G. Myeloma multiplex. In: Hematológiai betegségek kezelése. Lehoczky D (ed.). *Documed Kft.*; 2006. p. 115-33.
2. Jákó J. A molekuláris biológia eredményei a myeloma multiplex terápiájában. *Lege Artis Medicinae* 2006;16:19-28.
3. Mikala G, Jákó J, Vályi-Nagy I. Proteaszómagatlás: Új terápiás lehetőség myeloma multiplex kezelésére. *Orvosi Hetilap* 2004;145:67-74.
4. Zou W, Yue P, Lin N, He M, Zhou Z, Lonial S, et al. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:273-80.
5. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Sikalovic 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.
6. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, 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 the EBMT. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
7. San Miguel J, Bladé 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. *The Oncologist* 2006;11:51-61.
8. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.
9. 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.
10. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-34.
11. Oekervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755-62.
12. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006;108:2165-72.
13. Ciulli S, Leoni F, Gigli F, Rigacci L, Bosi A. Low dose Velcade, thalidomide and dexamethasone (LD-VTD): an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:171-3.
14. Schmielau J, Teschendorf C, König M, Schmiegel W, Graeven U. Combination of bortezomib, thalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed, refractory IgD multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:567-9.
15. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, Jarutirasarn SG, Vescio RA, Mapes R, et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:937-44.
16. Bruno B, Patriarca F, Sorasio R, Mattei D, Montefusco V, Peccatori J, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in relapsed multiple myeloma following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:837-9.
17. Richardson PG, Mitsiades C, Ghobrial I, Anderson K. Beyond single-agent bortezomib: combination regimens in relapsed multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:598-608.
18. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:2977-81.
19. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
20. 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* 2006. *Epub ahead of print.*
21. Barlogie B, Tricot G. Complete response in myeloma: a Trojan horse? *Blood* 2006;108:2134.
22. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, Siegel DT, Alexanian R, Richardson PG, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104:2141-8.
23. Lonial S, Waller EK, Richardson PG, Jagannath S, Orlowski RZ, Giver GZ, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:3777-84.
24. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-20.



### RÁKELLENES VILÁGNAP

A Magyar Onkológusok Társasága és a hazai Rákellenes Civil Szervezetek közös rendezvénye

2007. február 3. 10 óra, Budapest, Radisson Béke Hotel.

Téma: Összefogás a Párizsi Charta (2000. február 4.) szellemében.

Tudományos információ: dr. Oláh Edit, Országos Onkológiai Intézet. Telefon: 224-8788. E-mail: e.olah@oncol.hu

Szervező: dr. Vasváry Artúrné, Magyar Rákellenes Liga. Telefon: 225-1621. E-mail: rakliga@matavnet.hu. Weboldal: www.rakliga.hu, www.oncology.hu