

# Bortezomib v léčbě mnohočetného myelomu u pacientů po alogenní transplantaci krvinek

## Bortezomib in Multiple Myeloma Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation

Vokurka S.

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

### Souhrn

Bortezomib představuje moderní biologickou a cílenou léčbu mnohočetného myelomu s velmi dobrými léčebnými výsledky. Úspěšně byl opakovaně využit také u předléčených pacientů s relapsem nebo progresí myelomu po alogenní transplantaci krvinek. Svým imunomodulačním efektem, např. navozením selektivní apoptózy aloreaktivních T-lymfocytů a inhibicí nukleárního faktoru kappa B, má potenciál ovlivňovat reakci štěpu proti hostiteli, ale současně zachovává protinádorové imunitní mechanismy. V klinické praxi však zatím zůstává vliv bortezomibu na průběh reakce štěpu proti hostiteli nejednoznačný. Významnou komplikací je vedle trombocytopenie především neurotoxicita potencovaná nejspíše současným a dlouhodobým užíváním cyklosporinu. Bortezomib je účinný a poměrně uspokojivě tolerovatelný v potransplantační léčbě.

### Klíčová slova

mnohočetný myelom – bortezomib – alogenní transplantace – transplantace krvinek

### Summary

Bortezomib represents a novel biological and targeted treatment modality with excellent treatment results in multiple myeloma patients. Bortezomib has also been successfully used several times in heavily pre-treated patients with myeloma relapse or progression after allogeneic stem cell transplantation. Its immunomodulatory effect, mediated, for instance, through the selective apoptosis of alloreactive T-lymphocytes and inhibition of the nuclear factor kappa B, brings the potential of graft versus host disease management, while the immunological anti-tumour effect remains preserved. Apart from thrombocytopenia, neurotoxicity most likely potentiated by concomitant and long-term use of cyclosporine is the major side effect of the treatment. The impact and modulation of graft versus host disease remains controversial in clinical practice. Bortezomib is effective and feasible in the post-transplant setting.

### Key words

multiple myeloma – bortezomib – allogeneic transplantation – hematopoietic stem cell transplantation

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.  
Hematologicko-onkologické  
oddělení  
Fakultní nemocnice Plzeň  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 10. 2009  
Přijato/Accepted: 20. 2. 2010

## Úvod

Bortezomib, lék ze skupiny inhibitorů proteasomu, představuje moderní prostředek cílené a biologické léčby mnohočetného myelomu. Blokování funkce proteasomu ovlivňuje degradaci proteinů a proteinový metabolismus buňky, čímž dochází k významnému narušení řízení buněčného cyklu a apoptózy. Bortezomib současně inhibuje transkripční nukleární faktor kappa B (NF-kappaB), který je významným mediátorem prozánětlivých a imunomodulačních signálních drah podílejících se mimo jiné také na patogenezi reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GVHD). Na myším modelu bylo možné s pomocí bortezomibu inhibovat akutní GVHD při současném zachování protinádorového (graft-versus-tumor) efektu [1,2].

Bortezomib má schopnost selektivně indukovat apoptózu aktivovaných aloreaktivních T-lymfocytů při současném zachování T-lymfocytů klidových. Současně při působení na aktivované CD4+ T-lymfocyty nepřekonává rezistenci přirozených CD4+CD25+ regulačních T-lymfocytů (T-reg), které silně potlačují aktivaci stimulovaných T-lymfocytů in vitro a potlačují imunitní procesy v rámci autoimunitních onemocnění a také GVHD. Bortezomib tak nese i možnost využití při odstraňování aloreaktivních T-lymfocytů in vitro při zachování efektorových buněk s jinými specifitami [3,4].

Bylo rovněž prokázáno, že bortezomib potlačuje v závislosti na čase a dávce expresi HLA antigenů I. třídy na povrchu nádorových myelomových buněk, a tím podporuje jejich lýzu zprostředkovanou autologními i alogenními **aktivovanými** NK (natural killer) buňkami [5], nicméně u klidových NK buněk naopak navozuje apoptózu [6]. Bortezomib dále indukuje **zvýšenou expozici** proteinu HSP90 (heat shock protein 90) na povrchu **umírajících** myelomových buněk a **prostřednictvím dendritických buněk takto navozuje stimulaci protinádorové T-buněčné imunitní odpovědi** [7].

V klinickém užití lze bortezomib považovat za lék s velmi dobrými léčebnými výsledky, uspokojivou tolerancí, s možností optimalizace dávkování u pacientů

s nízkým status performance a profylaktickým účinkem proti trombembolické nemoci [14,15]. S ohledem na širokou antiproliferační a imunomodulační aktivitu byl efekt bortezomibu klinicky sledován také u pacientů s mnohočetným myelomem po alogenní transplantaci krvinek (stem cell transplantation – SCT). Základní přehled dosavadních klinických zkušeností je uveden v tomto souhrnu.

## Soubory pacientů

Publikované soubory pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli po alogenní transplantaci dále léčeni bortezomibem nejčastěji z důvodu relapsu nebo progresu nemoci, nejsou příliš početné. Z významnějších prací je celkem 37 pacientů s mediánem věku 49 (27–64) let retrospektivně analyzováno v souboru francouzských autorů El-Cheikh et al [8]. Dále je pak 23 pacientů ve věku 53 (31–66) let uváděno v souboru italské skupiny GITMO [9] a 18 pacientů ve věku 49 (32–62) let u autorů Kröger et al [10]. V dalších publikovaných případech, Mateoz-Mazon et al [11] a Donk et al [13], jde o soubory s četností do 10 pacientů.

## Zahájení léčby po transplantaci

Ve francouzském nejpočetnějším souboru El-Cheikh et al [8] byla léčba bortezomibem zahájena s mediánem 20 (1–65) měsíců po alogenní SCT s většinou nemyoablativní přípravou, přičemž celkem 32/37 (86%) pacientů bylo v době zahájení léčby ve stavu progresu myelomu a zbytek s přetrvávající reziduální nemocí. U 38% byly již před bortezomibem aplikovány bez efektu infuze dárčových lymfocytů (DLI), u 54% thalidomid rovněž bez efektu a většina pacientů (70%) neměla aktivní GVHD. V souboru GITMO [9] byl bortezomib zahájen rovněž s mediánem 20 měsíců (rozsah 5–81) po alogenní SCT s konvenční i nemyoablativní přípravou, kdy opět naprostá většina pacientů 20/23 (87%) byla ve stavu progresu myelomu a po předchozím předlěčení s DLI u 44% nebo s thalidomidem u 65% pacientů a nikdo neměl aktivní GVHD. V případě malé skupiny autorů Mateoz-Mazon et al [11] byla léčba zahájena s mediánem

15 (3–33) měsíců po SCT s redukovanou intenzitou přípravy u osmi pacientů s relapsem myelomu (z toho extramedulárně pět pacientů) a po předlěčení s DLI nebo thalidomidem u 63%. Naopak Kröger et al [10] zahájil i bortezomib poměrně časně jako tzv. „up-front therapy“ s mediánem osm měsíců po SCT s redukovanou intenzitou přípravy (fludarabin, melfalan), kdy žádný pacient ještě neměl patrnou progresi nebo relaps malignity.

## Schéma aplikace bortezomibu

Bortezomib byl dávkován 1,3 mg/m<sup>2</sup> nebo 1 mg/m<sup>2</sup> v bolusové aplikaci nitrožilně v den 1, 4, 8 a 11 v intervalu à 21 dní [8,10] nebo à 28 dní [9], samostatně [9–11] nebo v kombinaci s dexametazonem v jednotlivé dávce 20 mg nebo 40 mg [8,9] den po podání bortezomibu [9] nebo v osmi dávkách do dne 12 [8]. Dávkování a redukce či ukončení léčby odráželo aktuální klinickou situaci pacienta, respektive toxicitu léčby. Celkový počet aplikovaných cyklů léčby se pohyboval s mediánem 2 (1–4) [10], 4 (1–8) [9], 6 (3–12) [11] a 6 (1–15) [8].

## Léčebné odpovědi a jejich trvání

Celkem 73% (27/37) pacientů francouzských autorů El-Cheikh et al [8] dosáhlo léčebné odpovědi (PR 35%, velmi dobrá PR 19%, CR 19%) s pravděpodobností celkového přežití (OS) 2 roky téměř 50% v celé skupině a 76% u pacientů s dosaženou léčebnou odpovědí. Na léčebných výsledcích nebyl zjištěn vliv kombinace s dexametazonem, předchozí léčby s thalidomidem nebo DLI. Ve skupině GITMO pacientů [9] bylo dosaženo 61% odpovědi a 22% kompletních remisí s mediánem doby přežívání bez progresu a relapsu (PFS) od zahájení léčby s bortezomibem šest měsíců a rovněž nebyl patrný vliv kombinace s dexametazonem na výsledky léčby. V dalších malých souborech bylo dosaženo 62% odpovědi a 2/8 CR trvající 8 a 12 měsíců [11] a 100% odpovědi u sedmi pacientů bez předchozího efektu po DLI [13]. Rovněž ve skupině časně léčby s bortezomibem u Krögera et al [10] bylo u celkem deseti pacientů s měřitelnou nemocí dále dosaženo léčebné odpovědi ve

smyslu 30 % CR, 50 % PR a 20 % minimální odpovědi.

### Toxicita léčby

Zásadní komplikací léčby byla ve všech případech neurotoxicita. Mírnější formy postižení byly přítomny u 13/37 (35 %) pacientů francouzské skupiny [8], těžší případy st. 3–4 se objevovaly v jiných případech v incidenci 12–25 % [9–11]. V cílené analýze neurotoxicity GITMO autorů [12] byla celková incidence neuropatie u 24 pacientů 58 % a st. 3–4 pak 29 %, přičemž signifikantním faktorem vyšší toxicity (st. 3–4) byla dlouhodobá léčba cyklosporinem s mediánem trvání 15 (6–37) měsíců a nevýznamně častěji pak také vyšší dávka bortezomibu. Signifikantně vyšší toxicitu ( $p = 0,06$ ) při konkomitantním užívání cyklosporinu prokázali i Kröger et al [10]. Dále byla opakovaně popisována těžká trombocytopenie v rozsahu 26–50 % [9–12], neutropenie 13–17 % [9,10], únava 19 % [8], GIT toxicita 6–50 % [10,11] a vyrážka 9 % [9].

### Vliv bortezomibu na GVHD

Při zahájení léčby bortezomibem u francouzské skupiny El-Cheikh et al [8] mělo 22 % pacientů limitovanou a 8 % extenzivní formu chronické GVHD. Během léčby nebylo nutné navyšovat nebo nově zavádět imunosupresivní léčbu, ale u dvou pacientů byla zaznamenána vyšší a u tří naopak nižší aktivita reakce. Kröger et al [10] popisovali nástup mírné aktivity GVHD kůže u tří (16 %) pacientů a GITMO skupina [9] mírné jaterní reakce u jednoho z 23 pacientů bez vstupní GVHD. Naopak Mateoz-Mazon et al [11] udávají u čtyř pacientů s aktivní GVHD včetně tří očních postižení (keratopatie, keratitida) dosažení významné regrese komplikace právě vlivem bortezomibu.

### Závěr

I přes malé soubory pacientů lze považovat publikované zkušenosti s využitím bortezomibu u pacientů s mnohočetným myelomem po alogenní transplantaci krvetvorných buněk za přínosné. Bortezomib byl úspěšně využíván především jako záchranná léčba po selhání pokusů s aplikací DLI nebo thalidomidu. Prakticky ve všech sledovaných skupinách pacientů bylo dosaženo nadpolovičních léčebných odpovědí včetně kompletních remisí, a to i přes zastoupení významně předléčených pacientů s opakovaným relapsem nebo progresí nemoci. Bylo dosaženo i dlouhodobých léčebných odpovědí. Doplnění dexametazonu do kombinace nejspíše nemělo vliv na efekt [8,9]. Vyšší riziko toxicity, respektive neurotoxicity, bylo spojováno s použitím léku častěji po transplantaci, obzvláště při kombinaci nebo dlouhodobé předchozí léčbě s cyklosporinem a při vyšší aplikované dávce bortezomibu [8,10,12]. V některých případech musela být léčba pro toxicitu redukována a ukončena. V otázce imunomodulačního efektu bortezomibu a vztahu vůči GVHD jsou klinická data spíše rozporuplná a vyžadují další sledování. Výzvou do budoucna se u vybraných pacientů jeví navržení a sledování protokolů léčby kombinující alogenní transplantace krvetvorných buněk, jejichž role v léčbě mnohočetného myelomu je velmi diskutabilní, a terapii s bortezomibem.

### Literatura

1. Drobyski W, Vodanovic-Jankovic S, Hari P et al. Targeting NF- $\kappa$ B for the Prevention of Graft Versus Host Disease. *Blood* 2005; 106: 3109–3109.
2. Sun K, Welniak L, Panoskaltis-Mortari A et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus-tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib. *PNAS* 2004; 101(21): 8120–8125.

3. Blanco B, Pérez-Simón J, Sánchez-Abarca L et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood* 2006; 107(9): 3575–3583.
4. Blanco B, Perez-Simon J, Sanchez-Abarca L et al. Treatment with bortezomib of human CD4+ T cells preserves natural regulatory T cells and allows the emergence of a distinct suppressor T-cell population. *Haematologica* 2009; 94(7): 975–983.
5. Shi J, Trikot G, Garg T et al. Bortezomib down-regulates the cell-surface expression of HLA class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. *Blood* 2008; 111(3): 1309–1317.
6. Wang X, Ottosson A, Ji C et al. Proteasome inhibition induces apoptosis in primary human natural killer cells and suppresses NKp46-mediated cytotoxicity. *Haematologica* 2009; 94(4): 470–478.
7. Spisek R, Charalambous A, Mazumder A et al. Bortezomib enhances dendritic cell (DC)-mediated induction of immunity to human myeloma via exposure of cell surface heat shock protein 90 on dying tumor cells: therapeutic implications. *Blood* 2007; 109(11): 4839–4845.
8. El-Cheikh J, Michallet M, Nagler A et al. High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(3): 455–458.
9. Bruno B, Patriarca F, Sorasio R et al. Bortezomib with or without dexamethasone in relapsed multiple myeloma following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91(6): 837–839.
10. Kroger N, Zabelina T, Ayuk F et al. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol* 2006; 34(6): 770–775.
11. Mateos-Mazon J, Pérez-Simón JA, Polec O et al. Use of bortezomib in the management of chronic graft-versus-host disease among multiple myeloma patients relapsing after allogeneic transplantation. *Haematologica* 2007; 92(9): 1295–1296.
12. Giaccone L, Sorasio R, Patriarca F et al. Bortezomib after allografting in multiple myeloma: association between neurotoxicity and cyclosporine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(4): 497–499.
13. van de Donk N, Kröger N, Hegenbart U et al. Remarkable activity of novel agents bortezomib and thalidomide in patients not responding to donor lymphocyte infusions following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3415–3416.
14. Špička I, Hájek R, Vytrasová M et al. Bortezomib (Velcade) in relapsed/refractory multiple myeloma – the first experience in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 638–640.
15. Hájek R, Zahradova L, Gregora E et al. The Reduced Intensity Cvd Regimen: A Good Option with Well Balanced Efficacy/Toxicity Ratio for Elderly Patients with Poor Status Performance. *Blood* 2008; 112: 1267.