Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma

Miguel JFS, Schlag R, Khuageva NK et al., New England Journal of Medicine 359, 2008, 906-917

Úvod:
V léčbě pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (MM), kteří nejsou schopni podstoupit autologní transplantaci, léta dominoval melfalan a prednison (MP) jako základní léčebný režim první linie. Bortezomib je inhibitor proteazomu, u kterého byla prokázána vysoká účinnost v případě relabovaného nebo refrakterního MM. Autoři této studie zkoumali možnost jeho využití také v primární léčbě.

Metodika:
Do randomizované multicentrické studie fáze 3 bylo zařazeno celkem 682 pacientů s nově diagnostikovaným, dosud neléčeným MM, kteří z důvodu vyššího věku nebo komorbidit nebyli schopni podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii a autologní transplantaci. Léčebný protokol obsahoval celkem 9 cyklů chemoterapie v intervalu 6 týdnů. Všichni pacienti dostávali perorální melfalan v dávce 9 mg/m^2 a prednison v dávce 60 mg/m^2 první 4 dny každého cyklu. Randomizace spočívala v přidání bortezomibu formou i. v. bolusu v dávce 1,3 mg/m^2 ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32 během prvních čtyř cyklů a ve dnech 1, 8, 22 a 29 od pátého cyklu.
Primárním cílem studie bylo ovlivnění času do progrese onemocnění (TTP), sekundárními pak dosažení léčebné odpovědi (ORR) a její trvání, čas do další léčby a celkové přežití (OS).

Výsledky:
Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v následující tabulce:

	MP n = 338	**bortezomib + MP** n = 344	
medián TTP	16,6 měsíce	24,0 měsíce	p < 0,001
ORR (CR + PR) **CR** **PR**	115 (35 %) 12 (4 %) 103 (31 %)	238 (71 %) 102 (30 %) 136 (40 %)	p < 0,001 p < 0,001 p = NS
medián času do ORR	4,2 měsíce	1,4 měsíce	p < 0,001
medián trvání ORR	13,1 měsíce	19,9 měsíce	p = NS
medián času do další léčby	20,9 měsíce	nedosažen	p < 0,001
medián OS	nedosažen	nedosažen	p = 0,008

Prognostický vliv na léčebnou odpověď a parametry přežití mělo pouze přidání bortezomibu a věk pacientů, nikoliv však renální insuficience ani vyšší cytogenetické riziko.
Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji v rameni s bortezomibem, nejvíce periferní neuropatie a gastrointestinální potíže, které rychle ustoupily po úpravě dávky. Riziko infekce virem herpes zoster bylo sníženo použitím rutinní profylaxe. Výskyt hluboké žilní trombózy byl velmi nízký, a to i bez antitrombotické profylaxe. Hematologická toxicita obou režimů byla obdobná a nebyl také zjištěn rozdíl v riziku úmrtí.

Závěr:
U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou schopni podstoupit autologní transplantaci, přináší bortezomib v kombinaci s melfalanem a prednisonem lepší a déle trvající léčebnou odpověď, a je tedy jedním z vhodných režimů první linie léčby.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematoonkologická klinika FN Brno a LF MU