

Szpiczak mnogi jest drugim, co do częstości występowania, złośliwym nowotworem hematologicznym leczonym najczęściej przez hematologów lub onkologów. Choć znane są dobrze sposoby terapii tego schorzenia, to w prawie wszystkich przypadkach pozostaje on nadal chorobą nieuleczalną, a mediana przeżycia wynosi ok. 3–4 lata. Dzięki stałemu postępowi w medycynie, w ciągu ostatniej dekady pojawiło się kilka nowych sposobów leczenia, które rzuciły wyzwanie tradycyjnym paradygmatom terapeutycznym. W niniejszej pracy przeglądowej opisano zastosowanie talidomidu, lenalidomidu i bortezomibu w nowoczesnym leczeniu szpiczaka. Przedstawiono aktualne doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności i toksyczności tych obiecujących leków, a także pokazano, w jaki sposób włączenie ich do tradycyjnych terapii może poprawić wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, leczenie, talidomid, lenalidomid, bortezomib.

Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego

New drugs in the therapy of multiple myeloma

Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki

Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wstęp

Szpiczak mnogi (MM) jest złośliwym nowotworem charakteryzującym się naciekiem szpiku kostnego przez patologiczne plazmocyty, obecnością nieprawidłowej paraproteiny w surowicy i/lub moczu oraz powszechnie występującymi powikłaniami w postaci osteolizy kostnej. Ponadto, często spotyka się u pacjentów niewydolność nerek, hiperkalcemię oraz niedokrwistość. Mediana wieku rozpoznania choroby wynosi 65–70 lat. Choroba nadal pozostaje nieuleczalna, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii [1]. W 2003 r. zaproponowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM – *International Staging System*, oparty na stężeniach w surowicy β -2-mikroglobuliny (β -2m) i albuminy [2]. U osób w I stadium choroby (β -2m <3,5 mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 mies., jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; β -2m >5,5 mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 mies. W przypadku chorych <65. roku życia z chorobą postępującą za standardowe leczenie uważa się wysokodozowaną chemioterapię opartą na melfalanie, wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBPC – *peripheral blood progenitor cells*). Zazwyczaj jest to poprzedzone chemioterapią, gdzie stosowany jest schemat oparty głównie na steroidach. Do niedawna, najpowszechniej używanym cyklem pierwszego rzutu był schemat VAD (winkrystyna-doksorubicyna-deksametazon). W dużych badaniach z randomizacją, z grupą kontrolną wykazano, że wysokodozowana chemioterapia wspomaganą komórkami macierzystymi (PBPC) poprawia czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – *progression free survival*) i czas całkowitego przeżycia (OS – *overall survival*) w porównaniu z terapią jedynie lekami konwencjonalnymi [3, 4]. W przypadku chorych, u których nie jest możliwe przeszczepienie PBPC, standardem terapeutycznym pozostaje leczenie konwencjonalnymi dawkami melfalanu i steroidów (zwykle prednizolonu) [5, 6]. Pomimo to, we wszystkich przypadkach choroba ostatecznie nawraca i w sposób postępujący staje się oporna na leczenie.

Miniona dekada była interesującym okresem dla osób zajmujących się leczeniem MM. Poczyniono znaczne postępy w poznaniu oraz rozumieniu biologii patologicznych komórek plazmatycznych, którym towarzyszyło uznanie znaczenia mikrośrodowiska szpiku kostnego w sprzyjaniu wzrostowi komórek nowotworowych. To z kolei przełożyło się na bardzo wiele badań klinicznych dotyczących terapii celowanych z zastosowaniem nowych leków, którymi są: talidomid, jego pochodna – lenalidomid, oraz bortezomib – pierwszy inhibitor proteasomów. Obecnie wyzwaniem dla lekarzy zajmujących się chorymi na MM, jest nie tylko zrozumienie mechanizmów, skuteczności i toksyczności tych różnorodnych leków, ale także znoszenie ich, niestety licznych, działań niepożądanych oraz ustalenie optymalnej kombinacji podawania specyfików w indywidualnych przypadkach chorych. Jak dotąd, większość badań klinicznych koncentrowała się na pacjentach z nawrotem nowotworu lub chorobą oporną na leczenie. Obecnie zajmują się one również rolą ww. leków u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni. Od ubiegłego roku jest dostępny dla polskich pacjentów talidomid, który został wpisany do katalogu

Multiple myeloma, a disorder of plasma cells, is the second most common haematological malignancy treated mainly in haematology or oncology clinics. Although treatable, multiple myeloma remains incurable in virtually all cases, with a median survival of 3-4 years. Fortunately for patients with this disease, traditional treatment paradigms have been challenged with the emergence of a number of new therapies entering clinical practice over the last 10 years. In this review, we focus on the use of thalidomide, lenalidomide and bortezomib in the treatment of myeloma. We present the current clinical experience with respect to efficacy and toxicity of these promising new agents and how the incorporation of these drugs with traditional therapies may improve the outcome for patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, treatment, thalidomide, lenalidomide, bortezomib.

świadczeń zdrowotnych NFZ i po akceptacji Ministerstwa Zdrowia może być importowany do Polski z zagranicy. Bortezomib, od 1.04.2007 r. również został umieszczony w katalogu świadczeń zdrowotnych NFZ. 3 lata temu został również zatwierdzony przez Europejską Agencję ds. Produktów Medycznych (EMEA) w Unii Europejskiej do stosowania u pacjentów z chorobą postępującą, po co najmniej jednej nieskutecznej terapii. Należy zaznaczyć, iż w czerwcu 2006 r. lenalidomid został oficjalnie zarejestrowany przez Urząd ds. Żywności i Rejestracji Leków Stanów Zjednoczonych Ameryki do leczenia chorych na MM, zaś w Unii Europejskiej w pierwszym kwartale 2007 r. (tab. 1).

Biologia MM

Szpiczak mnogi powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytów pozbawionych powierzchniowych immunoglobulin (Ig). Nieprawidłowości cytogenetyczne, obejmujące najczęściej *locus* łańcucha ciężkiego Ig, wykrywa się standardowym kariotypowaniem u ok. 30% chorych. Delecja chromosomu 13 (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia. Interfazowa hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* (FISH – *fluorescent in situ hybridization*) uwidacznia nieprawidłowości u ponad 80% pacjentów. Czynniki niekorzystne rokowniczo, to translokacja t(4; 14), obejmująca fuzję receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3) i domeny MM SET (MMSET) (15–20%), oraz delecja 17p (10%), związana z utratą heterozygotyczności p53 [7]. Natomiast obecność t(11; 14) wydaje się wiązać z umiarkowanie lepszymi wynikami i przebiegiem klinicznym schorzenia [8]. Z kolei nieprawidłowości *myc*, *ras* oraz kaskad kinazy Janusa (JAK)/przebiegiem klinicznym schorzenia [8]. Z kolei nieprawidłowości *myc*, *ras* oraz kaskad kinazy Janusa (JAK)/przebiegiem klinicznym schorzenia [8]. Z kolei nieprawidłowości *myc*, *ras* oraz kaskad kinazy Janusa (JAK)/przebiegiem klinicznym schorzenia [8].

Główne miejsce w patogenezie MM zajmuje interakcja pomiędzy mikrośrodowiskiem szpiku kostnego i komórkami szpiczaka, zależna od licznych cytokin, takich jak m.in. interleukina 6 (IL-6), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) i czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) (ryc. 1). Wymienione cytokiny uruchamiają sygnalizację kaskad RAF/MAPK i JAK/STAT poprzez czynnik jądrowy κB (NF- κB), co następnie sprzyja proliferacji i przeżyciu komórek oraz hamuje apoptozę. Ważnym czynnikiem biorącym udział w modulowaniu cyklu komórkowego jest szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt. Szlak ten odgrywa rolę w indukcji lekooporności, obserwowanej typowo u pacjentów z nawrotem choroby. Mikroangiogeneza, która w obrębie szpiku kostnego jest zależna od cytokin proangiogennych (m.in. naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów), odgrywa zasadniczą rolę w proliferacji patologicznych komórek szpiczaka. Mechanizm ten jest kluczowym celem nowych sposobów terapeutycznych [10].

Talidomid

Biologia i mechanizm działania

Talidomid (α -N-ftalimido-glutarimid) ma budowę dwupierścieniową i zawiera asymetryczny atom węgla. Wydaje się, że działając na wiele szlaków, talidomid moduluje przyleganie komórek, hamuje neoangiogenezę poprzez inhibicję wytwarzania TNF- α , IL-6 i innych cytokin, jak również poprzez bezpośrednie działanie na wzrost patologicznych plazmocytów, apoptozę oraz kontrolę immunologiczną przez limfocyty T. Pozostaje niejasne, który z tych procesów w głównej mierze odpowiada za działanie przeciwnowotworowe talidomidu, co może wyglądać różnie u poszczególnych chorych [11, 12].

Doświadczenia kliniczne

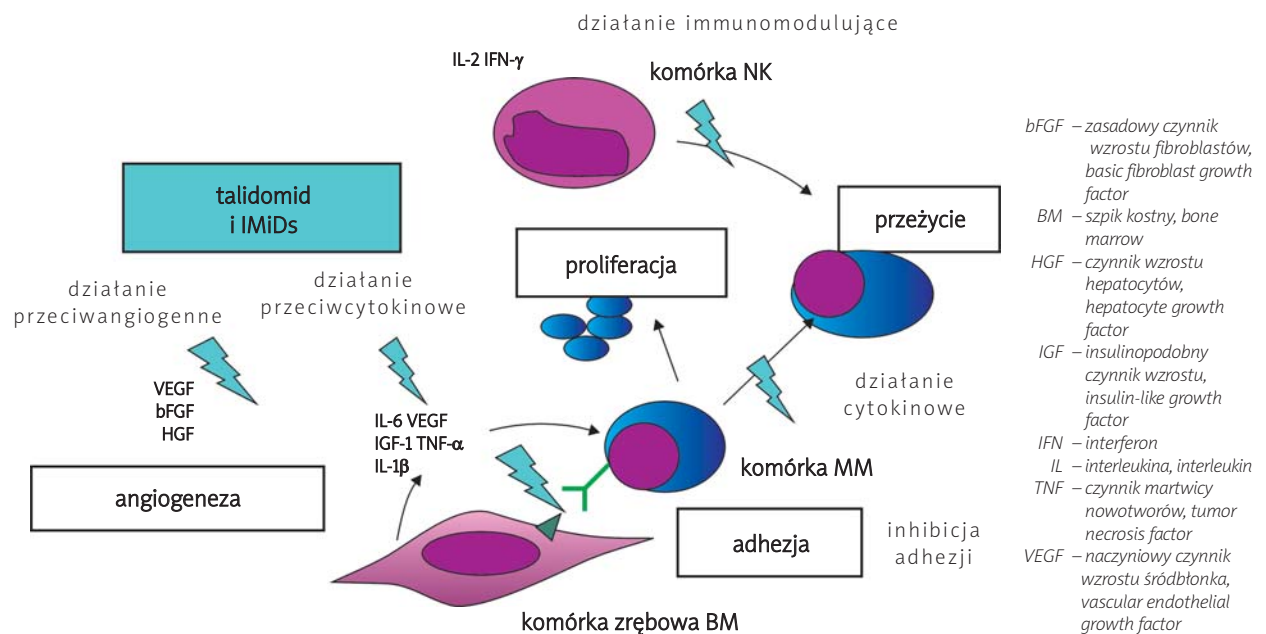
Nawrót choroby lub choroba oporna na leczenie

Pierwsze [13] i kolejne [14–16] badania nad stosowaniem samego talidomidu w nawrocie szpiczaka wykazały zgodnie odsetek odpowiedzi o wartości ok. 30% (>50% zmniejszenie paraproteiny). Do powyższych badań włączano pa-

Tabela 1. Podsumowanie nowych kluczowych leków stosowanych w terapii MM
Table 1. Summary of key new agents in the treatment of MM

Nazwa międzynarodowa	Mechanizmy działania	Sposób podawania (droga, dawka, połączenia)	Dane	Działania toksyczne	Stan rejestracji w Polsce
talidomid	różne, w tym hamujące angiogenezę, immunostymulujące oraz interakcja ze zrębem szpiku	doustnie, 100–200 mg; podawany zazwyczaj z deksametazonem	badania fazy II	senność, teratogenność, neuropatia, zaparcia, powikłania zakrzepowo-zatorowe	niezarejestrowany lecz refundowany przez NFZ, do stosowania w nawrotach MM i chorobie lekoopornej
lenalidomid	różne, w tym przeciwiangiogenne, immunopobudzające i interakcje ze zrębem; znacznie silniejsze niż w przypadku talidomidu	doustnie, 25 mg, w dni 1–21 w cyklu 28-dniowym; podawany zazwyczaj z deksametazonem	badania fazy III (MM009 i MM010) – porównanie z deksametazonem w nawrocie MM	trombocytopenia, neutropenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe	zarejestrowany w 2006 r., spodziewana rejestracja w UE w 2007 r.
bortezomib	inhibitor proteasomów wpływający na geny zależne od czynnika jądrowego κ B (w tym szlaki apoptotyczne, adhezji komórek i angiogenetyczne)	wstrzyknięcie dożylnie, 1,3 mg/m ² , w dniach 1., 4., 8. i 11. w cyklu 21-dniowym	badanie fazy III (APEX) – porównanie z deksametazonem w nawrocie MM	neuropatia, cytopenie, zmęczenie	zarejestrowany, ale nie refundowany w ramach katalogu świadczeń zdrowotnych NFZ, możliwość leczenia w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej

APEX – Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions, MM – szpiczak mnogi, PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme, VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa



Ryc. 1. Komórki szpiczaka mnogiego (MM) i mikrośrodowisko szpiku kostnego; mechanizmy działania talidomidu i leków immunomodulujących (IMiDs). Interakcja komórek szpiczakowych z mikrośrodowiskiem jest ważnym elementem biologii choroby. Talidomid działa poprzez liczne mechanizmy, w tym hamując angiogenezę, zapobiegając adhezji i wywierając działania immunostymulujące i przeciwcytokinowe
Fig. 1. Multiple myeloma (MM) cells and the bone marrow microenvironment; mechanism of action of thalidomide and immunomodulatory drugs (IMiDs). The interaction of myeloma with the microenvironment is important in the pathobiology of the disease. Thalidomide targets a number of mechanisms, including anti-angiogenesis, disruption of cell adhesion and immunostimulatory and anti-cytokine effects

cjentów ze szpiczakiem w stadium bardzo zaawansowanym, u których wyczerpano już większość innych opcji terapeutycznych. Wyniki opisujące medianę trwania odpowiedzi wynoszącą 6–12 mies. (przy utrzymywaniu się remisji u ok. 20–30% chorych przez 12 mies.) wykazały, że talidomid przynosi wyraźne korzyści u pacjentów, którzy przy braku jego stosowania mieliby bardzo ograniczone inne opcje terapeutyczne. Niedawno, w systematycznym przeglądzie ponad 30 badań fazy II nad monoterapią talidomidem w nawrotach MM, relacjonowano u 1674 pacjentów całkowity odsetek odpowiedzi (ORR – *overall response rate*) wynoszący 29,4% i medianę OS wynoszącą 14 mies. [17, 18]. Korzystniejsze wyniki leczenia uzyskano u chorych w młodszym wieku, z niższym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i niższym stężeniem β -2-mikroglobuliny w surowicy. Warto odnotować, że w większości opublikowanych badań stosowano dawki 200–800 mg/dobę, chociaż już niższe dawki rzędu 50–100 mg/dobę są również wysoce skuteczne, a co ważne mało toksyczne [19]. Niedawno opublikowane badanie francuskie [20], porównujące dawki 400 mg/dobę i 100 mg/dobę, wykazało, iż w ramieniu 400 mg odsetek odpowiedzi był wyższy niż w ramieniu 100 mg. Jednak, jeśli chodzi o jednoroczny OS nie było widocznych żadnych różnic, a w ramieniu 100 mg było zdecydowanie mniej działań niepożądanych, wynikających z użycia leku. Biorąc pod uwagę aktualne dane, zaleca się dawkę docelową 100–200 mg/dobę.

W oparciu o wyniki badań *in vitro* dowodzące działania synergistycznego talidomidu z wieloma innymi lekami stworzono różne łączone schematy, w szczególności do stosowania jako leczenie 2. lub 3. rzutu, często u chorych, u których wystąpił nawrót po terapii wysokodozowanej połączonej z auto-PBSCT [11]. Rzeczywiście, połączenie talidomid-deksametazon (*thal-dex*) pozwala na osiągnięcie lepszych odpowiedzi (odsetek rzędu 50%), przy względnie krótkiej medianie czasu odpowiedzi, wynoszącej miesiąc [19, 21, 22]. Inni badacze łącząc talidomid z chemioterapią, szczególnie u chorych obciążonych dużym ryzykiem, wykazali odpowiedzi u ok. 2/3 pacjentów, przy medianie przeżycia przekraczającej 18 mies. [23–28]. Aktualnie powstają wciąż kolejne terapie łączone, w tym schematy obejmujące niektóre z nowych sposobów leczenia, wspomniane w niniejszej pracy przeglądowej.

Leczenie pierwszego rzutu

Podobnie jak w przypadku nawrotu, wykazano skuteczność talidomidu u nieleczonych chorych na MM. W 3 badaniach II fazy nad talidomidem jako lekiem pierwszego rzutu odsetki odpowiedzi wynosiły ok. 36% w monoterapii [29], przy wzroście do 62–72% przy połączeniu z deksametazonem [29–31]. Rajkumar i wsp. opublikowali w ubiegłym roku badanie III fazy nad deksametazonem z lub bez talidomidu, w którym wykazali lepsze odsetki odpowiedzi (63 vs 41%) w przypadku terapii łączonej, chociaż efekty toksyczne, w tym zwłaszcza polineuropatia i zakrzepica żył głębokich (DVT), były większe w ramieniu *thal-dex* [32]. W retrospektywnym badaniu wykazano wyższe odsetki odpowiedzi przy połączeniach tradycyjnych schematów: VAD (52%) jako leczenia indukcyjnego [33]. Większe odsetki DVT (15%) przy połączeniach talidomidu z deksametazonem były zrównoważone przez

częstsze występowanie granulocytopenii (12%) przy cyklu VAD. Niektóre zespoły zalecają obecnie stosowanie połączenia *thal-dex* jako leczenia indukcyjnego pierwszego rzutu u młodszych chorych zaplanowanych do terapii wysokodozowanej [34]. Jednak Barlogie i wsp. relacjonowali ostatnio, że chociaż włączenie talidomidu do programu leczenia wstępnego, obejmującego przeszczepienie PBPC poprawiało odsetki odpowiedzi i PFS, to nie stwierdzono poprawy w przypadku OS [35]. Aktualne zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (pod przewodnictwem prof. Anny Dmoszyńskiej z Lublina) dla młodszych chorych <65. roku życia, przewidzianych do procedury auto-PBSCT, rekomendują schemat trójlekowy CTD (cyklofosfamid-talidomid-deksametazon).

W przypadku chorych w podeszłym wieku lub pacjentów, u których terapia wysokodozowana nie jest odpowiednia, do bardzo niedawna za *złoty standard* uważano połączenie melfalanu z prednizonem (MP). Dotychczas talidomidu do tego schematu (MPT) poprawiło zdecydowanie odsetki odpowiedzi całkowitej (CR – *complete response*) i PFS, jednak kosztem większej toksyczności. Palumbo i wsp., w badaniu z randomizacją, z grupą kontrolną u 255 pacjentów w wieku 60–85 lat, wykazali ORR rzędu 76% w przypadku MPT w porównaniu z 47% dla MP [36]. Istotnej poprawie uległ także 2-letni czas przeżycia wolnego od choroby (EFS) (54 vs 27%). Jednak nie stwierdzono żadnej istotnej tendencji statystycznej w kierunku lepszego OS. DVT stanowiło ponownie główny efekt toksyczny, ale zmniejszony (częstość występowania z 20% spadała do 3%) dzięki profilaktyce z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH – *low molecular weight heparin*).

Leczenie podtrzymujące

W trakcie intensywnych badań zastosowano talidomid, jako leczenie podtrzymujące następujące po terapii wysokodozowanej połączonej z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku kostnego. Wstępne badania wykazały zmniejszenie obciążenia masą komórek szpiczakowych, chociaż problemem była tolerancja leku [37, 38]. Największe badanie, przeprowadzone przez Francuską Grupę Szpiczakową (IFM) wykazało, że talidomid poprawiał EFS, lecz nie miał wpływu na OS [39]. Aktualnie leczenie podtrzymujące talidomidem uważa się za terapię zalecaną.

Toksyczność

Talidomid jest dobrze poznanym lekiem teratogennym, wywołującym u potomstwa matek stosujących go zaburzenia wzrostu kończyn, kości, uszu i inne ciężkie wady wrodzone. W wyniku tego zlecenie podawania talidomidu, np. w Australii podlega sprawdzeniu przez program kontrolny PRMP (<http://www.prpm.com.au>), obejmujący ścisłą edukację wszystkich pacjentów odnośnie potencjalnego ryzyka wraz z surowym stosowaniem antykoncepcji u chorych w okresie prokreacji. Nowego pacjenta należy zarejestrować w programie PRMP i uzyskać numer zezwolenia dla każdego indywidualnego zlecenia leku przez lekarza wraz z odpowiednim na to pozwoleniem.

Najczęstsze skutki uboczne obejmują senność, zaparcia, suchość w ustach, umiarkowaną retencję płynów i wysypki skórne. Neutropenia i niedoczynność tarczycy są rzadkie,

ale należy je monitorować co 3 mies. Efekty toksyczne związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego, szczególnie bradykardia, są również rzadkie i czasem wymagają wszczęcia rozrusznika. Polineuropatia obwodowa wywołana uszkodzeniem aksonalnym jest kolejnym dobrze poznanym powikłaniem korelującym z dawką kumulacyjną, występującym z tego powodu częściej u osób otrzymujących talidomid przez ponad rok. [40]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) bardzo rzadko występuje podczas podawania samego talidomidu (3%), ale relacjonowano odsetki rzędu 10–15% przy stosowaniu tego leku w połączeniu z deksametazonem oraz do 25% przy stosowaniu wraz z chemioterapeutykami, w szczególności z antracyklinami [41, 42]. Wypracowano liczne strategie zapobiegawcze. Początkowo, Zangari i wsp. wykazali zmniejszenie zapadalności na VTE przy stosowaniu LMWH [43]. Jednak później ta sama grupa relacjonowała brak korzyści [35], podczas gdy Palumbo i wsp. wykazali w grupie pacjentów leczonych MPT zmniejszenie występowania VTE z 20% do 3% dzięki stosowaniu enoksaparyny [36]. Baz i wsp. stosowali z sukcesem niskie dawki aspiryny [44], a inni badacze zalecali terapeutyczne stosowanie warfaryny ze wskazaniem na wartości INR w zakresie 2,0–3,0 [45]. Do teraz nie przeprowadzono jednak żadnych badań z randomizacją, w związku z czym ciągle pozostaje niepewność odnośnie najlepszego schematu leczenia profilaktycznego.

Lenalidomid (CC-5013)

Biologia i mechanizm działania

Lenalidomid należy do klasy substancji określanych jako leki immunomodulujące – analogi talidomidu o podobnych mechanizmach działania, ale o zdecydowanie większej sile terapeutycznej. Lenalidomid jest, w porównaniu z talidomidem, do 2000 razy silniejszym stymulatorem proliferacji limfocytów T oraz wytwarzania IL-2 i interferonu γ , zwiększającym tym samym odpowiedź komórek NK gospodarza. Pobudza także apoptozę indukowaną przez FAS i zmniejsza wydzielanie IL-6 i TNF- α [46]. Ponadto, lenalidomid w porównaniu z talidomidem ma mniej działań niepożądanych, tj. rzadsze występowanie senności i polineuropatii, ale częstsze cytopenii obwodowych. Dane przedkliniczne nie dostarczają dowodów na teratogenne działanie lenalidomidu. Lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w 2006 r. do leczenia chorych z MM, a rejestracja w UE nastąpiła w 2007 r.

Doświadczenia kliniczne

W badaniach wczesnej fazy nad lenalidomidem określono maksymalną tolerowaną dawkę leku jako 25 mg/dobę, przy czym efektem toksycznym ograniczającym stosowanie jest mielosupresja. Obiecujące wyniki dało kilka badań fazy II przeprowadzonych u chorych z nawrotem choroby lub lekoopornością, z których wielu otrzymywało uprzednio talidomid i/lub terapię wysokodozowaną, połączoną z auto-PBSCT [47, 48].

Niedawno przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją (III faza), porównujących standardowe leczenie deksametazonem z terapią łączoną deksametazon z lenalidomidem. Badania przeprowadzono u pacjentów z chorobą

oporną na 1–3 uprzednich terapii, z których 60% przeszło terapię wysokodozowaną z auto-PBSCT, a 45% było wcześniej leczonych talidomidem. Pacjenci otrzymywali wysokodawkowe pulsy deksametazonu (40 mg/dobę w dniach 1–4, 9–12, 17–20) i/albo *placebo* lub lenalidomid (25 mg/dobę przez 21 dni) w cyklu 28-dniowym. Wykazano dość dobrą tolerancję i skuteczność tego schematu. Do badania MM-010 (Europa i Australia) włączono 351 chorych z 50 ośrodków klinicznych, z medianą wieku wynoszącą 63 lata w ramieniu badanym i 64 lata w ramieniu kontrolnym [49]. W obu badaniach, MM-010 i MM-009 (USA i Kanada), pacjenci otrzymujący lenalidomid charakteryzowali się istotnie lepszymi odpowiedziami ORR (odpowiednio 61,2 i 58%) w porównaniu z leczonymi samym deksametazonem (odpowiednio 21,7 i 22,8%) [50]. Istotnemu wydłużeniu uległa u chorych otrzymujących substancję aktywną mediana czasu do wystąpienia progresji (TTP) wynosząca 60,1 i 53,4 tyg. (odpowiednio MM-009 i MM-010), 2-krotnie większa niż u chorych leczonych deksametazonem lub *placebo* (odpowiednio 20,7 i 20,6 tyg.). Ponadto, lokalna analiza 25 pacjentów w badaniu MM-010 wykazała tendencję w kierunku poprawy mediany TTP w porównaniu z bezpośrednio poprzedzającą terapią (53 vs 32 tyg.; $p=0,13$) [51].

W badaniu fazy II nad lenalidomidem i deksametazonem, u 34 uprzednio nieleczonych chorych na MM, wykazano bardzo obiecujący odsetek odpowiedzi o wartości 91%, przy CR lub prawie CR (nCR) u 38% [52]. Pacjenci dobrze tolerowali powyższy schemat leczenia i przy braku działań niepożądanych możliwa była również optymalna mobilizacja komórek pnia do procedury auto-PBSCT. Trwające obecnie próby badają stosowanie niższych dawek deksametazonu z lenalidomidem, ciągłe dawkowanie lenalidomidu oraz połączenia z innymi lekami, np. bortezomibem.

Toksyczność

W obu badaniach, MM-009 i MM-010, działania toksyczne stopnia 3. i 4. wg WHO obejmowały neutropenię, trombocytopenię i anemię. W badaniu północnoamerykańskim i międzynarodowym DVT wystąpiła odpowiednio u 13,5 i 4,5% chorych leczonych lenalidomidem z deksametazonem (*len-dex*), w porównaniu z odpowiednio 3,5 i 3,4% pacjentów leczonych *placebo* z deksametazonem. W tych 2 badaniach zatorowość płucna wystąpiła u odpowiednio 2,9 i 4,0% chorych leczonych schematem *len-dex*, w porównaniu z odpowiednio 0,6 i 1,1% pacjentów leczonych deksametazonem i *placebo*. Dalsza obserwacja dostarczy więcej informacji odnośnie ryzyka wystąpienia VTE u chorych leczonych lenalidomidem i pozwoli na wysunięcie propozycji odpowiednich działań profilaktycznych w takich przypadkach. Wszyscy chorzy leczeni obecnie w ramach badania muszą otrzymywać profilaktycznie aspirynę, a czas pokaże, czy jest to działanie wystarczające, by zmniejszyć częstość występowania VTE.

Bortezomib (PS341)

Biologia i mechanizm działania

Bortezomib, dipeptyd kwasu boronowego, jest pierwszym lekiem z klasy inhibitorów proteasomów. Jego mechanizm działania opiera się na inhibicji degradacji ubikwity-

nowanych białek, głównie poprzez proteasomową podjednostkę 26S. Głównym szlakiem, na który działa bortezomib, jest szlak NF- κ B. Inhibicja degradacji hamującego czynnika I κ B, głównego inhibitora NF- κ B, prowadzi do blokowania aktywacji komórki przez NF- κ B. Wynikające z tego skutki działania bortezomibu, to nasilenie apoptozy, przerwanie adhezji komórek szpiczakowych, zmniejszenie ekspresji szlaków wzrostu i przeżycia działań zapobiegających angiogenezie [53]. Niemal pewne jest, że inne białka podlegające ubikwitynacji i degradacji proteosomalnej mają swój udział w efektach działania bortezomibu (ryc. 2.).

Doświadczenia kliniczne

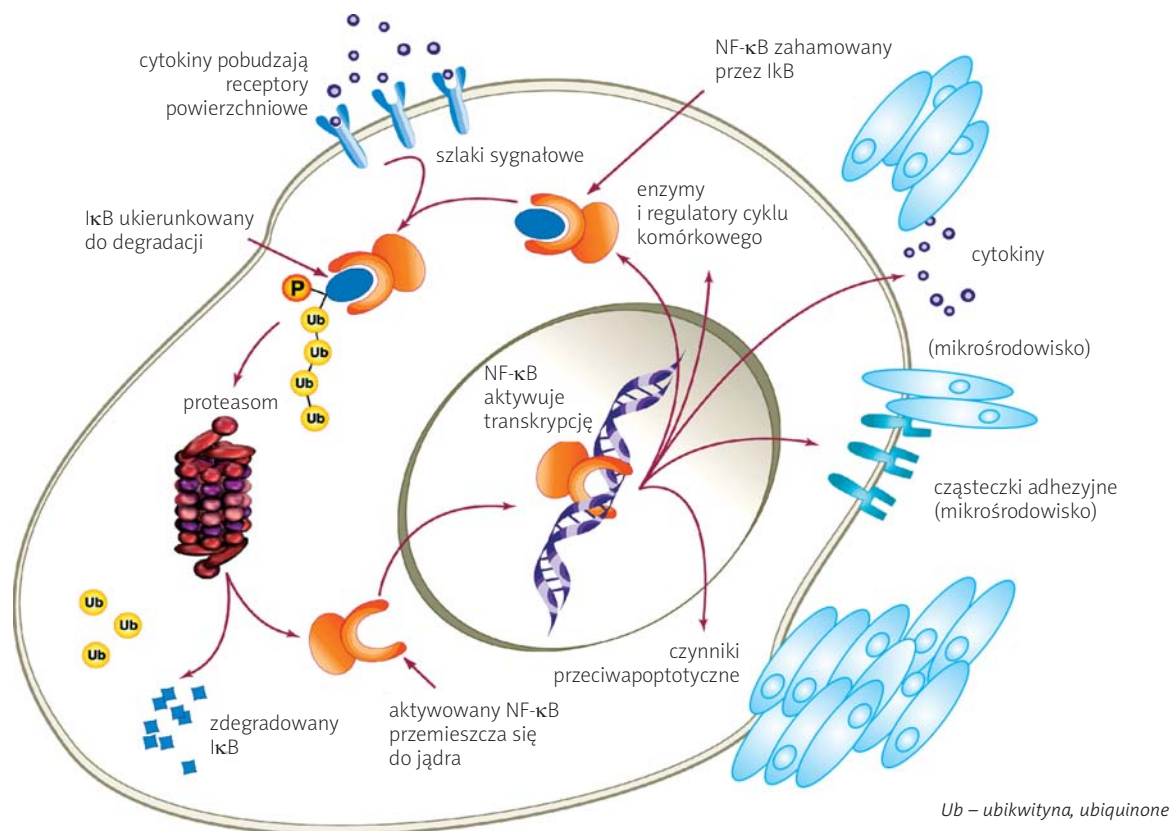
Nawrót choroby lub choroba oporna na leczenie

Dwa wczesne badania fazy II nad stosowaniem bortezomibu u chorych z nawrotem szpiczaka lub chorobą oporną na leczenie obejmowały badanie SUMMIT – 202 pacjentów [54] i badanie CREST – 56 chorych [55]. Powyższe badania dały obiecującą odpowiedź całkowitą ORR o wartości odpowiednio 35 i 38%. Przedłużona obserwacja 193 pacjentów, u których można było dokonać oceny w badaniu SUMMIT, potwierdziła, że w przypadku chorych, u których wystąpiła odpowiedź, mediana TTP wynosiła 13,9 mies. [56, 57]. Chorzy, u których stwierdzano odpowiedź kliniczną, relacjonowali także poprawę jakości życia (QOL) [58].

Badanie APEX (*Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*), pierwsze duże badanie fazy III nad bortezomibem, obejmujące uprzednio leczonych chorych na MM (ponad połowa miała zastosowane, co najmniej 2 linie leczenia, a 2/3 przeszło terapię wysokodozowaną z auto-PBSCT) zostało przeprowadzone w Europie oraz USA. Mediana wieku wynosiła 61–62 lata [58]. Pacjentów tych randomizowano do grup otrzymujących:

- bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4., 8. i 11. przez 8 cykli 21-dniowych jako leczenie indukcyjne i następnie niższą cotygodniową dawkę podtrzymującą przez 3 cykle, lub
- puls dexametazonu w dawce 40 mg/dobę doustnie w dni 1–4., 9.–12., 17.–20., jako cykle 4-tygodniowe z następową mniej intensywną fazą podtrzymującą obejmującą comiesięczne pulsy 4-dniowe przez 5 cykli.

Do badania włączono łącznie 669 pacjentów. Badanie APEX zakończono przedwcześnie, ponieważ przeprowadzona w jego trakcie częściowa analiza wykazała lepsze OS u chorych leczonych bortezomibem. ORR [CR i odpowiedź częściowa (PR)] wynosiła w przypadku bortezomibu 38% i była znamienne statystycznie lepsza niż 18% w przypadku dexametazonu. Mediana TTP wynosiła 6,22 mies. dla bortezomibu (3,49 mies. dla dexametazonu) przy przeżyciu jednorocznym sięgającym 80% (66% w ramieniu z dek-



Ryc. 2. Szlak czynnika jądrowego (NF)- κ B i inhibicja proteasomów. Wykazano, że inhibitory proteasomów stabilizują czynnik hamujący I κ B i zapobiegają aktywacji NF- κ B, a zatem wpływają na liczne wewnątrzkomórkowe kaskady sygnałowe, prowadząc do nasilonej śmierci komórek [70]

Fig. 2. Nuclear factor (NF)- κ B pathway and proteasome inhibition. Proteasome inhibitors have been shown to stabilize inhibitory κ B (I κ B) and prevent the activation of NF- κ B, therefore, influencing multiple signaling cascades within the leading to increased cell death.

sametazonem). Dalsza analiza 74 pacjentów, u których wprowadzono dodatkowo do stosowania deksametazon (20 mg w dniu podawania i dalej w kolejnym dniu po podaniu bortezomibu, jeżeli stwierdzano progresję choroby po 2. cyklu lub chorobę stabilną po 4. cyklu), wykazała dodatkowe 18% PR lub odpowiedzi minimalnej. Na podstawie tych danych klinicznych wiele krajów zatwierdziło bortezomib do stosowania u chorych na MM po 1–3 kursach wcześniejszej terapii, a wiele badań klinicznych stosuje ten lek u chorych uprzednio nieleczonych i w ramach terapii łączonej. Trwają także badania dotyczące leczenia podtrzymującego.

Leczenie pierwszego rzutu

Jagannath i wsp. opublikowali wyniki badania II fazy nad bortezomibem z lub bez deksametazonu u nieleczonych uprzednio pacjentów z MM [59]. Relacjonowano obiecującą odpowiedź całkowitą o wartości sięgającej aż 88% przy efektach toksycznych podobnych do już wykazanych i możliwych do opanowania [59]. Harousseau i wsp. podali wstępne wyniki badania II fazy IFM, związane z podawaniem bortezomibu i deksametazonu podczas kondycjonowania przed przeszczepem komórek macierzystych [60]. Wykazali ORR o wartości 83%, ze skutecznym następowym pobraniem komórek pnia i terapią wysokodozowaną u wielu pacjentów [60]. Obecnie trwające badania potwierdzają skuteczność bortezomibu u nieleczonych chorych z MM.

Leczenie łączone

Proponowano różne połączenia bortezomibu z innymi lekami. W doświadczeniach *in vitro* przy wykorzystaniu linii komórek szpiczakowych łączono subterapeutyczne dawki bortezomibu i deksametazonu oraz przełamano oporność na leki tradycyjne, takie jak cytostatyki alkilujące oraz antracykliny [53, 61]. Berenson i wsp. relacjonowali badanie nad poszukiwaniem dawki bortezomibu i melfalanu, prowadzone z myślą o zminimalizowaniu działań toksycznych u chorych z nawrotem szpiczaka [62]. Uzyskali zachęcające odpowiedzi oraz toksyczność możliwą do zaakceptowania w grupie chorych uprzednio opornych [62]. Wciąż oczekuje się na dalsze dane dotyczące innych schematów terapii łączonej [63, 64], w tym połączenia bortezomibu i talidomidu [65].

Toksyczność

W badaniu APEX, u 61% pacjentów wystąpiły efekty niepożądane stopnia 3. (44% w grupie leczonej deksametazonem), a u 37% chorych konieczne było wczesne przerwanie terapii z powodu toksyczności [58]. Większość działań ubocznych stanowiły cytopenie (szczególnie małopłytkowość aż u ok. 1/3 pacjentów), polineuropatia czuciowa obwodowa (36%), problemy dyspeptyczne, reaktywacja wirusa *Herpes zoster* (13 vs 5% dla deksametazonu) oraz ogólne osłabienie i złe samopoczucie [58]. Opracowano już wytyczne dotyczące dostosowywania dawki w przypadku polineuropatii obwodowej. Prowadzone są dalsze badania nad mechanizmem powstawania małopłytkowości po podawaniu bortezomibu. Chociaż nie było to relacjonowane w badaniu APEX, to w kilku opisach przypadków przedstawiano wczesne, potencjalnie szkodliwe powikłanie w postaci zespołu lizy guza po stosowaniu bortezomibu. Zespół ten jest bar-

dzo rzadko obserwowany w trakcie innych rodzajów terapii przeciwszpiczakowej [66, 67].

Inne terapie badawcze

Szczegółowe omówienie rozwijających się potencjalnych sposobów leczenia wykracza poza ramy niniejszej pracy pogłądowej, jakkolwiek mające obiecującą aktywność leki, będące w trakcie badań obejmują, pojedynczo lub w połączeniach: arsenik, leki o działaniu przeciwingiennym, inhibitory białka szoku cieplnego – 90, inhibitory deacetylazy histonowej, inhibitory kinazy tyrozynowej FGFR3, przeciwciała monoklonalne przeciw CD40 oraz inne.

Niezbędnym elementem terapii chorych z MM jest leczenie i profilaktyka choroby kości z zastosowaniem bisfosfonianów [68]. Opublikowane przez Klinikę Mayo z USA zalecenia rekomendują podawanie bisfosfonianów minimum przez 2 lata od daty rozpoznania choroby. Wskazywany tutaj jest precyzyjnie kwas pamidronowy podawany we wlewach dożylnych raz w miesiącu.

Strategia

Szpiczak mnogi jest chorobą o *wielu twarzach* i w związku z tym nie istnieje jeden pasujący do wszystkiego paradygmat terapeutyczny. Leczenie chorych na MM ewoluuje wraz z postępem i dostępnością różnorodnych specyfików o odmiennych mechanizmach działania. Przede wszystkim, należy stwierdzić, czy chory jest odpowiednim kandydatem do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego. Niska umieralność towarzysząca tej procedurze (w dobrych ośrodkach <1%) oznacza, że takie leczenie jest rozważane u pacjentów poniżej 70. roku życia, w zależności od chorób towarzyszących [1]. U takich chorych pierwszy etap stanowi indukcja odpowiedzi choroby z zastosowaniem schematu opartego na deksametazonie. Uznany schemat VAD przestaje być preferowany (należy uniknąć konieczności uzyskiwania dostępu do dużego naczynia żylnego i polineuropatii, która może wystąpić przy stosowaniu winkrystyny), a jego miejsce zajmują schematy doustne *thal-dex*, CTD lub nawet sam deksametazon. Chociaż połączenie *thal-dex* w leczeniu pierwszego rzutu zaaprobowano powszechnie w USA, to nie posiada ono udowodnionej przewagi nad schematami opartymi na innej chemioterapii. Po pobraniu komórek pnia i przeszczepieniu PBPC u chorych występuje ostatecznie nawrót choroby, zazwyczaj w ciągu kolejnych 2–4 lat. Jedynym wyborem, poza schematami konwencjonalnej chemioterapii, jest obecnie talidomid (sam lub w połączeniu z innymi lekami). Prawdopodobnie jednak, w roli podstawowego schematu drugiego rzutu zastąpi go w ciągu najbliższych kilku lat lenalidomid, gdy stanie się już powszechnie dostępny poza warunkami badań klinicznych. Można mieć nadzieję, że w niedalekiej przyszłości bortezomib stanie się lekiem bardziej dostępnym oraz tańszym, a chorzy otrzymają kolejną opcję terapeutyczną [69]. Należy przy tym zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych nad nowymi lekami, gdyż warunkują one ciągły postęp w medycynie.

Schemat MP był do niedawna *złotym standardem* terapeutycznym u chorych niebędących kandydatami do przeszczepu. Biorąc pod uwagę wyniki badania Palumbo, należy poważnie rozważyć włączenie talidomidu do MP u pacjen-

tów, u których nie udało się uzyskać optymalnej odpowiedzi. Problemem może być jednak neurotoksyczność, głównie polineuropatia o typie czuciowym, która może mieć ciężką postać i wpływać znacząco na jakość życia pacjenta, a także utrudniać stosowanie dalszych ewentualnych terapii z użyciem leków również wywierających toksyczny efekt [40].

Wiele jest wątpliwości dotyczących optymalnego leczenia chorych na MM, które nie zostały wciąż rozwiązane, w tym kwestie idealnego dopasowania nowych leków względem terapii standardowych oraz roli terapii podtrzymującej. Wyjaśnia się one w miarę uzyskiwania większego doświadczenia związanego z ich stosowaniem, jeszcze lepszemu zrozumieniu biologii choroby, a także zastosowania zindywidualizowanej terapii dostosowanej do ryzyka z wykorzystaniem narzędzi, takich jak mikromacierze genowe i badania proteomiczne. Naszym celem leczniczym ciągle powinno być uzyskanie dobrej odpowiedzi klinicznej, najlepiej całkowitej remisji, a także jej podtrzymanie tak długo, jak tylko jest to możliwe.

Piśmiennictwo

- Mileshkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 951-66.
- Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A, et al. The Intergroupe Francais du Myelome, A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
- Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
- Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292-8.
- Dewald G, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106: 3553-8.
- Moreau P, Facon T, Leleu T, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002; 100: 1579-83.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546-58.
- Hideshima T, Anderson K. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 927-37.
- Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50.
- Anderson K. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action – similarities and differences. *Semin Hematol* 2005; 42: S3-S8.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma: a workshop report. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
- Mileshkin L, Biagi J, Mitchell P, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood* 2003; 102: 69-77.
- Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C i wsp. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients – report of the Intergroupe Francophone due Myeloma (IFM). *Hematol J* 2002; 3: 185-92.
- Neben K, Moehler T, Benner A, Kraemer A, Egerer G, Ho AD, Goldschmidt H. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3377-82.
- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132: 584-93.
- Prince HM, Adena M, Smith DK, Hertel J. Efficacy of single-agent bortezomib versus thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review [abstract]. *Blood* 2005; 106: 5160.
- Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 318-24.
- Yakoub-Agha I, Hulin C, Doyen L, et al. A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: first results of the final analysis of the IFM 01-02 study. *Blood* 2005; 106: 364.
- Dimopoulos M, Zervas K, Kouvatsos G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991-5.
- Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768-71.
- Lee CK, Barlogie B, Munshi WSP i wsp. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2732-9.
- Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, Cromer J, Tricot G. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38: 250-9.
- Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD, Goldschmidt H. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846-8.
- Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 112-7.
- García-Sanz R, González-Porrás J, Hernández J, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 856-63.
- Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 889-95.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-9.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826-31.
- Rajkumar S, Hayman S, Gertz M, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-23.
- Rajkumar S, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-6.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35-9.
- Richardson P, Anderson K. Thalidomide and dexamethasone: a new standard of care for initial therapy in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 334-6.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021-30.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31.
- Stewart AK, Chen CI, Howson-Jan K, et al. Results of a multicenter randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance

- therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8170-6.
38. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Delasalle K. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 1116-9.
 39. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289-94.
 40. Mileszkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. The development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide – patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4507-14.
 41. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma Myeloma* 2003; 4: 32-5.
 42. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100: 1168-71.
 43. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126: 715-21.
 44. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin decreases the thrombotic complications induced by thalidomide when combined with anthracycline based chemotherapy regimens for the treatment of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1568-74.
 45. Rajkumar S. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1549-51.
 46. Anderson K. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action-similarities and differences. *Semin Hematol* 2005; 42 (4 suppl. 4): S3-8.
 47. Richardson P, Blood E, Mitsiades C, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458-4.
 48. Richardson P. Management of the relapsed/refractory myeloma patient: strategies incorporating lenalidomide. *Semin Hematol* 2005; 42 (4 suppl. 4): S9-15.
 49. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010). *Blood* 2005; 105: 6.
 50. Dimopoulos M, Weber D, Chen C, et al. Evaluating oral lenalidomide (Revlimid-) and dexamethasone versus placebo and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *European Haematology Association*, 2005, abstract 402.
 51. Kenealy M, Prince HM, Spencer A. Lenalidomide (Revlimid) Achieves a High Response Rate in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Local Analysis of the International MM010 & MM012 Studies. *Haematology Society of Australia and New Zealand Annual Scientific Meeting* 2005; abstract 122.
 52. Rajkumar S, Hayman S, Lacy M, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-3.
 53. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, Anderson KC. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071-6.
 54. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
 55. 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.
 56. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma; final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* 2006; 106: 1316-9.
 57. Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, de la Loge C. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 976-82.
 58. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
 59. Jagannath S, Durie B, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 776-83.
 60. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib (VELCADE®) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study [abstract]. *Blood* 2004; 104: 1490.
 61. Ma MH, Yang HH, Parker K, et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1136-44.
 62. Berenson J, Yang H, Sadler K, 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.
 63. Richardson P, Schlossman R, Munshi N, et al. A phase 1 study of bortezomib (Velcade®) in combination with lenalidomide (Revlimid®) in relapsed and refractory multiple myeloma [abstract 0245]. *Haematologica* 2005; 90 (suppl. 2): 98a.
 64. Wang L, Weber D, Delasalle K, et al. VTD (Velcade, thalidomide, dexamethasone) as primary therapy for newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2004; 104: 210.
 65. Zangari M, Barlogie B, Holmig K, et al. Marked activity of Velcade plus thalidomide (V+T) in advanced and refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104: 1480.
 66. Kenealy MK, Prince HM, Honemann D. Tumor lysis syndrome early after treatment with bortezomib for multiple myeloma. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1205-6.
 67. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 623-5.
 68. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123: 758-69.
 69. Velcade. info [strona w Internecie]. Potential consequences of proteasome inhibition–NFJb. Janssen-Pharmaceutica NV. Available from URL: <http://www.velcade.info>

Adres do korespondencji

dr med. Artur Jurczyszyn
 Klinika Hematologii
 Collegium Medicum UJ
 ul. Kopernika 17
 31-501 Kraków
 tel/faks +48 12 424 74 26
 e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl