

Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego

Therapy of relapsed and refractory plasma cell myeloma

Krzysztof Jamroziak

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie do terapii szpiczaka plazmocytoowego (PCM) nowych aktywnych leków należących do klas leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu przyczyniło się do znacznego wzrostu odsetka i jakości uzyskiwanych odpowiedzi oraz, co najważniejsze, wydłużenia czasu życia pacjentów. Jednak, mimo istotnej poprawy rokowania, PCM pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną. Celem pracy była analiza uwarunkowań wyboru optymalnej strategii postępowania u pacjentów z nawrotowym/opornym PCM (r/rPCM). Dokonano również przeglądu możliwości terapeutycznych w r/rPCM, ze szczególnym uwzględnieniem schematów chemioterapii zawierających talidomid, lenalidomid, bortezomib lub bendamustynę. Ponadto krótko omówiono obiecujące wyniki wczesnych faz badań klinicznych najnowszych leków, które mogą w przyszłości umożliwić dalszą poprawę rokowania w r/rPCM.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, oporność, nawrót, talidomid, lenalidomid, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 2: 116–130

Abstract

Introduction of novel active drugs including immunomodulatory agents and proteasome inhibitors to the therapy of plasma cell myeloma (PCM) significantly improved frequency and depth of clinical responses, and, most importantly, prolonged PCM patients' survival. However, despite the important therapeutic advances, PCM remains a relapsing and incurable tumor. The aim of this paper was to discuss factors that influence the choice of optimal treatment strategy in relapsed or/and refractory PCM (r/rPCM). Moreover, the treatment options for r/rPCM were characterized with major attention paid to chemotherapy regimens based on thalidomide, lenalidomide, bortezomib or bendamustine. Furthermore, early-phase clinical trial results of newest promising drugs with potential to further improve prognosis of r/rPCM were briefly reviewed.

Key words: plasma cell myeloma, refractoriness, relapse, thalidomide, lenalidomide, bortezomib

Hematologia 2011; 2, 2: 116–130

Wstęp

Wprowadzenie do leczenia szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) nowych leków, charakteryzujących się odmiennymi mechanizmami działania od mechanizmów działania leków stosowanych w klasycznej chemioterapii, czyli przede wszystkim talidomidu i lenalidomidu z grupy leków immunomodulujących oraz bortezomibu — pierwszego inhibitora proteasomu, znacznie poszerzyło możliwości terapeutyczne i poprawiło rokowanie u chorych na ten nowotwór. Terapia PCM według schematów zawierających nowe leki umożliwiła przełamanie oporności na konwencjonalne leki cytotoksyczne, a także zwiększenie częstości, jakości oraz czasu trwania uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie [1]. Co najważniejsze, dzięki nowym schematom chemioterapii przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) chorych uległo w ostatniej dekadzie przedłużeniu nawet o 50% w stosunku do wcześniejszych obserwacji [1]. Niestety, mimo tego spektakularnego postępu nawroty PCM i oporność na chemioterapię występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii, a PCM pozostaje chorobą nieuleczalną. Z tego powodu optymalne planowanie i prowadzenie leczenia nawrotowego/opornego PCM (*relapsed/refractory PCM* [r/rPCM]) ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego OS i jakości życia chorych na PCM [1].

Podobnie jak w terapii I linii, celem leczenia u chorych na r/rPCM jest opanowanie objawów klinicznych oraz wprowadzenie choroby w głęboką

i długotrwałą remisję, dającą największą szansę na długie OS. Jednak wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami. U podłoża tych trudności leży przede wszystkim niewystarczająca liczba badań klinicznych III fazy, w których porównano by różne schematy ratunkowe oraz różne sekwencje ich stosowania w kolejnych liniach leczenia r/rPCM. Choć każdy nowy lek na PCM jest początkowo badany właśnie u chorych na r/rPCM, są to najczęściej małe badania I i II fazy, które albo nie mają charakteru randomizowanego porównania, albo cechują się niewystarczającą mocą statystyczną. Obecnie są do dyspozycji wyniki jedynie czterech randomizowanych badań III fazy dotyczących schematów z zastosowaniem nowych leków w r/rPCM [3–6]. Ich wyniki przedstawiono w tabeli 1. Dodatkowym problemem jest zwiększająca się wraz z przebiegiem klinicznym PCM liczba powikłań narządowych i chorób towarzyszących oraz pogarszający się stan sprawności chorego, które zwiększają ryzyko lub nawet wykluczają stosowanie niektórych terapii [2].

Wobec braku dowodów wynikających z badań klinicznych III fazy z randomizacją podstawy postępowania w r/rPCM są mniej pewne — są to wyniki badań I i II fazy oraz opinie ekspertów. W niniejszej pracy dokonano przeglądu możliwości terapeutycznych oraz zasad postępowania w r/rPCM na podstawie zaleceń grup eksperckich, w tym Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Group*), badaczy z *Mayo Clinic*, Brytyjskiego komitetu ds. Standardów w Hematologii (BCSH, *British Committee for*

Tabela 1. Badania kliniczne III fazy u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego

Table 1. Phase III clinical trials in patients with refractory/relapsed plasma cell myeloma

Badanie	Porównywane schematy leczenia	n	ORR (%)	CR (%)	TTP (miesiące)	OS
Richardson i wsp., 2005 [3]	Bortezomib v. deksametazon	669	38 v. 18	6 v. 0,6	6,2 v. 3,5	80% v. 66% po 12 miesiącach
Orłowski i wsp., 2007 [4]	Bortezomib v. bortezomib + liposomalna doksorubicyna	646	41 v. 44	2 v. 4	6,5 v. 9,3	65% v. 76% po 15 miesiącach
Dimopoulos i wsp., 2007 [5]	Lenalidomid v. lenalidomid + deksametazon	351	60 v. 24	16 v. 3	11,3 v. 4,7	Mediana nieosiągnięta v. 20,6 miesiąca
Weber i wsp., 2007 [6]	Lenalidomid v. lenalidomid + deksametazon	353	61 v. 20	14 v. 0,6	11,1 v. 4,7	29,6 v. 20,2 miesiąca

n — liczba chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

Standards in Haematology) oraz Polskiej Grupy Szpiczakowej (PMG, *Polish Myeloma Group*) [7–10].

Definicje nawrotu i oporności PCM

Chorzy na r/rPCM stanowią bardzo heterogenną grupę pod względem rokowniczym. Zalicza się do niej pacjentów z pierwotną opornością, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie I rzutu oraz chorych z pierwszym lub kolejnymi nawrotami, u których PCM uległ progresji do choroby objawowej po różnie długim okresie trwania remisji. Warto zauważyć, że takie pojęcia, jak progresja choroby, oporność na leczenie oraz nawrót, nie są jednoznaczne. Ich zdefiniowanie jest niezbędne w warunkach kontrolowanych badań klinicznych, ale bardzo przydatne także w codziennej praktyce klinicznej.

Pierwotną oporność na leczenie w r/rPCM określa się jako nieuzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*) po leczeniu I linii trwającym minimum 6 tygodni lub wystąpienie choroby progresywnej (PD, *progressive disease*) podczas leczenia I linii [9]. Według ostatnio opublikowanych przez autorów z *Mayo Clinic* wytycznych, stanowiących uaktualnienie wcześniejszych ustaleń IMWG, PD oznacza występowanie przynajmniej jednej z następujących cech: 1) utrzymywanie się, mimo terapii, objawów narządowych (hiperkalcemia, niedokrwistość, niewydolność nerek lub objawy kostne); 2) pojawienie się nowych objawów narządowych; 3) wzrost stężenia białka monoklonalnego w moczu lub surowicy o co najmniej 25% w stosunku do najniższej wartości w czasie trwania odpowiedzi; 4) wzrost odsetka plazmacytów w szpiku o przynajmniej 25% (jeżeli końcowy odsetek plazmacytów $\geq 10\%$) [7, 8].

Nawrót PCM jest definiowany jako wystąpienie cech PD po okresie odpowiedzi klinicznej uzyskanej za pomocą co najmniej jednej linii chemioterapii [7]. Dodatkowo, jeżeli PD wystąpiła podczas leczenia nawrotu lub odpowiedź na to leczenie utrzymywała się nie dłużej niż 60 dni, stan taki określa się jako chorobę nawrotową i oporną [7].

Wskazania do leczenia nawrotowego/opornego PCM

W związku z przewlekłym charakterem PCM i brakiem możliwości wyleczenia właściwy moment rozpoczęcia leczenia nawrotu nie zawsze jest oczywisty. Podobnie jak w terapii I linii, dotychczas nie wykazano, aby wczesne rozpoczęcie leczenia w bezobjawowej i powolnej progresji PCM przynosiło korzyść chorym, a w szczególności prowadziło do wydłużenia OS. W konsekwencji w większości przypadków leczenie należy rozpocząć dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria PD [7]. Według wytycznych IMWG jedynym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia nawrotu w bezobjawowym PCM jest 2-krotny wzrost stężenia białka monoklonalnego w czasie krótszym niż 2 miesiące [7]. Podobne zasady rozpoznawania r/rPCM i oceny występowania wskazań do rozpoczęcia leczenia, przyjęte przez PMG, przedstawiono w tabeli 2 [10]. Dodatkowym wskazaniem, którego nie uwzględniono w zaleceniach, ale ostatnio jest często dyskutowane przez ekspertów, może być wysokie lub szybko narastające stężenie wolnych łańcuchów lekkich. W takiej sytuacji wczesne włączenie leczenia może zapobiec rozwojowi niewydolności nerek.

W dobie wysoce skutecznych schematów chemioterapii znacznie częściej uzyskuje się dobrą jakość odpowiedzi na leczenie, do której zalicza się

Tabela 2. Objawy stanowiące podstawę do rozpoznania i rozpoczęcia leczenia nawrotu/oporności szpiczaka plazmacytowego według Polskiej Grupy Szpiczakowej (źródło: [10])

Table 2. Symptoms required to diagnosis of relapsed or refractory plasma cell myeloma and indications to therapy according to Polish Myeloma Group (source: [10])

Rozwój nowych guzów plazmacytowych w tkankach miękkich lub ognisk osteolizy w badaniach układu kostnego, TK lub MRI
Powiększenie się (> 50% lub ≥ 1 cm) istniejących guzów plazmacytowych lub ognisk lizy kości
Hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl)
Obniżenie się stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl lub do wartości < 10 g/dl
Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy ≥ 2 mg/dl
Zespół nadlepkoci
Dwukrotny wzrost stężenia białka monoklonalnego w czasie ≤ 2 miesięcy

TK — tomografia komputerowa; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR, *very good partial response*), niepełną odpowiedź całkowitą (nCR, *near complete response*), odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*), a także odpowiedzi molekularne. Należy jednak podkreślić, że utrata tych odpowiedzi nie jest rutynowym wskazaniem do leczenia, jeśli nie towarzyszą jej objawy kliniczne PCM lub szybki wzrost stężenia białka monoklonalnego. W szczególności nie należy się kierować izolowanym dodatnim wynikiem immunofiksacji, ponieważ badanie to ma bardzo różną czułość w poszczególnych laboratoriach. Zwykle decyzji o ponownym leczeniu w bezobjawowym r/rPCM nie uzależnia się również od odsetka plazmocytołów w kontrolnym badaniu szpiku [10].

Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym PCM

W czasie kilku ostatnich dekad opracowano wiele metod leczenia, które wykazały skuteczność u chorych na r/rPCM. Wprowadzone w latach 70. i 80. ubiegłego wieku różne kombinacje konwencjonalnych cytostatyków, w tym klasyczny schemat chemioterapii zawierającej winkrystynę, dokсорubicynę i deksametazon (VAD), przełamywały oporność na leki alkilujące, jednak nie wiązały się z istotną poprawą rokowania [11]. W r/rPCM od wielu lat stosowano również radioterapię, jednak raczej jako leczenie paliatywne [12].

Bardzo ważnym krokiem w rozwoju leczenia r/rPCM było wprowadzenie chemioterapii wysokodawkowanej z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [13]. Jak wynika z dużych analiz retrospektywnych, stosowanie auto-HSCT, początkowo w chorobie nawrotowej, a później głównie w terapii I linii, umożliwiło wydłużenie OS chorych na PCM [1]. Natomiast wpływ rokowniczy stosowanej już od kilku dekad u nielicznych chorych na r/rPCM procedury allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) pozostaje kontrowersyjny [14]. Chociaż allo-HSCT jest jedyną znaną obecnie metodą terapii, która może — jak się podejrzewa — doprowadzić do wyleczenia r/rPCM, zabieg ten wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem chorobowości i umieralności [14].

Jednak prawdziwym przełomem w leczeniu r/rPCM było wprowadzenie do terapii talidomidu, bortezomibu i lenalidomidu [1]. Stosowanie tych leków — początkowo w r/rPCM, a następnie także w terapii I linii — umożliwiło istotne wydłużenie OS [1].

Obecnie różne schematy chemioterapii, w których talidomid, lenalidomid lub bortezomib, są łączone z glikokortykosteroidami (GKS) i klasycznymi cytostatykami, stanowią podstawę leczenia r/rPCM. Ponadto trwają badania kliniczne służące ocenie w tym wskazaniu aktywności wielu jeszcze nowszych leków, które mogą w przyszłości spowodować dalszą poprawę rokowania. Poniżej scharakteryzowano najważniejsze możliwości terapii u chorych na r/rPCM.

Powtórzenie leczenia według tego samego schematu

Uważa się, że chorzy, u których nawrót wystąpił po stosunkowo długim okresie odpowiedzi, mogą odnieść korzyść z powtórnego leczenia według tego samego schematu chemioterapii [7, 9, 10]. Podstawą tego poglądu jest założenie, że prawdopodobne jest ponowne uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, co umożliwi zachowanie wrażliwości na nowe leki na czas kolejnych nawrotów. Należy zaznaczyć, że nie ma dowodów z badań klinicznych wskazujących, że takie podejście jest mniej korzystne niż zmiana schematu chemioterapii.

Minimalny czas odpowiedzi wymagany do rozważenia powtórzenia leczenia jest dyskusyjny, chociaż z definicji powinien on znacznie przekraczać 60 dni, które stanowi kryterium oporności [7]. Według ostatnich zaleceń PMG czas odpowiedzi w tej sytuacji powinien być nie krótszy niż 24 miesiące [10]. Tak długi okres odpowiedzi wydaje się uzasadniony w przypadku pierwszego nawrotu, jednak przy kolejnych nawrotach uzyskiwane odpowiedzi są często krótsze i można rozważyć ponowne leczenie po odpowiedzi trwającej ponad 12 lub nawet 6 miesięcy [9]. Według zaleceń IMGW warunkiem do ewentualnego powtórzenia leczenia, według tego samego schematu chemioterapii, jest czas odpowiedzi dłuższy niż uzyskany podczas leczenia zgodnie z poprzednim schematem, co również wydaje się racjonalnym podejściem [8].

Talidomid w monoterapii i terapii skojarzonej

Talidomid był pierwszym lekiem z grupy leków immunomodulujących wprowadzonym do terapii PCM [15]. Lek ten cechuje złożony i tylko częściowo poznany mechanizm działania, który polega między innymi na aktywności antyangiogennej, inhibicji czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), stymulacji wydzielania interferonu alfa (IFN- α) i interleukiny 2 (IL-2), induk-

Tabela 3. Wyniki badań klinicznych I i II fazy, w których oceniano skuteczność schematów chemioterapii opartych na talidomidzie w opornym/nawrotowym szpiczaku plazmacytowym**Table 3.** Results of phase I and II clinical trials assessing thalidomide-based chemotherapy in refractory/relapsed plasma cell myeloma

Badanie	Schemat chemioterapii	n	ORR (%)	CR/VGPR (%)	EFS/PFS/TTP	OS
Garcia-Sanz i wsp. [19]	CTD	71	57	2	57% po 24 miesiącach	66% po 24 miesiącach
Anagnostopoulos i wsp. [17]	TD	47	47	13	Brak danych	38 miesięcy
Roussou i wsp. [20]	CTD	43	67	0	10 miesięcy	Brak danych
Kyriakou i wsp. [18]	CTD	52	78	17	34% EFS po 24 miesiącach	73% po 24 miesiącach
Dimopoulos i wsp. [23]	CTD	53	60	5	8,2 miesiąca	17,5 miesiąca
Palumbo i wsp. [21]	MPT	24	42	0	9 miesięcy	Brak danych
Morris i wsp. [24]	ClaTD	28	89	18	10 miesięcy	16 miesięcy
Lee i wsp. [25]	DTPACE	229	32	7	Brak danych	Brak danych
Offidani i wsp. [22]	TD + doksorubicyna	50	76	26	17,3 miesiąca	79% po 12 miesiącach
Hussein i wsp. [26]	DVd-T	49	75	20	15,5 miesiąca	39,9 miesiąca

n — liczba chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; CTD — cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; TD — talidomid, deksametazon; MPT — melfalan, prednizon, talidomid; ClaTD — klarytromycyna, talidomid, deksametazon; DTPACE — deksametazon, talidomid, doksorubicyna, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd; DVd-T — pegylowana doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, talidomid

cji apoptozy oraz modyfikacji ekspresji molekuł adhezyjnych [16]. W badaniu II fazy, przeprowadzonym u 84 chorych na r/rPCM, uzyskano 25% odpowiedzi na monoterapię talidomidem [15]. Pod wpływem tych obiecujących wyników zainicjowano wiele badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i toksyczność skojarzenia talidomidu z GKS oraz klasycznymi lekami cytotoksycznymi u chorych na r/rPCM [17–26]. Kombinacja talidomidu z deksametazonem pozwalała na uzyskanie ORR w zakresie 25–50%, w tym odpowiedzi na leczenie obserwowano u ponad 30%, u których wcześniej stwierdzono oporność na oba leki [17]. Jeszcze bardziej aktywne okazały się skojarzenia talidomidu, deksametazonu oraz leków alkilujących lub doksorubicyny, które powodowały ORR w zakresie 32–89% [19–26]. Wyniki wybranych badań II fazy dotyczących chemioterapii skojarzonej z talidomidem przedstawiono w tabeli 3.

Mimo niewątpliwej skuteczności kombinacji opartych na talidomidzie problemem w leczeniu PCM pozostają liczne działania niepożądane, w tym szczególnie neurotoksyczność oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe [17]. Polineuropatia obwodowa występuje praktycznie u wszystkich pacjentów stosujących talidomid odpowiednio długo [15, 17]. Dodatkowym zagrożeniem jest ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, które jest najwyższe, gdy talidomid jest kojarzony z dużymi dawkami GKS lub

wchodzi w skład złożonych schematów chemioterapii [27]. Do zalet talidomidu należy natomiast brak istotnego działania mielosupresyjnego oraz konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i wątroby.

Lenalidomid w monoterapii i terapii skojarzonej

Lenalidomid jest pochodną talidomidu, charakteryzującą się *in vitro* około 50 000 razy silniejszą zdolnością hamowania produkcji TNF- α [28]. Lek ten wykazuje również inny profil działań niepożądanych, w tym silniejsze niż talidomid działanie mielotoksyczne oraz brak neurotoksyczności [29]. W badaniach klinicznych I fazy u chorych na r/rPCM ustalono maksymalną dawkę lenalidomidu w monoterapii na 25 mg/dobę oraz obserwowano ORR w zakresie 20–26% [29]. Następnie w badaniu II fazy wykazano, że dodanie deksametazonu do lenalidomidu umożliwia uzyskanie ORR wyższego o około 30% przy akceptowalnej toksyczności, co stało się podstawą do dalszej oceny tej kombinacji w badaniach III fazy [30]. Trójlewkowe skojarzenie lenalidomidu, GKS i klasycznych chemioterapeutyków wykazywało wysoką aktywność z ORR na poziomie 70–80%, ale powodowało również więcej działań niepożądanych, przede wszystkim hematologicz-

Tabela 4. Wyniki badań klinicznych I i II fazy, w których oceniano skuteczność schematów chemioterapii opartych na lenalidomidzie w opornym/nawrotowym szpiczaku plazmocytoowym**Table 4.** Results of phase I and II clinical trials assessing lenalidomide-based chemotherapy in refractory/relapsed plasma cell myeloma

Badanie	Schemat chemioterapii	n	ORR (%)	CR/VGPR (%)	EFS/PFS/TTP	OS
Palumbo i wsp. [32]	RMPT	44	76	30 VGPR	48,6% po 12 miesiącach	90% po 12 miesiącach
Knop i wsp. [33]	LenDox + D	66	73	15	11 miesięcy	88% po 12 miesiącach
Schey i wsp. [31]	CRD	31	81	36 (CR/VGPR)	Brak danych	Brak danych
Reece i wsp. [34]	CPR	15	76	6 (nCR)	Brak danych	Brak danych
Baz i wsp. [35]	DVd-R	62	75	15	12 miesięcy	Mediana nieosiągnięta

n — liczba chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; RMPT — lenalidomid, melfalan, prednizon, talidomid; LenDox + D — lenalidomid, doksorubicyna, deksametazon; CRD — cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon; nCR (*near complete response*) — niepełna odpowiedź całkowita; CPR — cyklofosfamid, prednizon, lenalidomid; DVd-R — deksametazon, bortezomib, lenalidomid

nych [31–35]. Wyniki wybranych badań II fazy dotyczących kombinacji przedstawiono w tabeli 4.

Do najważniejszych badań terapii lenalidomidem u chorych na r/rPCM należą dwie podobnie zaplanowane randomizowane próby kliniczne III fazy, MM-009 i MM-010, w których porównano kombinację lenalidomidu i deksametazonu z kombinacją deksametazonu i placebo [5, 6]. W obu badaniach udowodniono znaczną korzyść z leczenia skojarzonego z zastosowaniem lenalidomidu (tab. 1). Na podstawie analizy połączonych populacji chorych z obu badań stwierdzono istotną przewagę terapii lenalidomidem z deksametazonem pod względem ORR (60,6 v. 21,9%; $p < 0,001$), czasu do progresji (TTP, *time to progression*) (11,2 v. 4,7 miesiąca; $p < 0,001$) i OS (38,0 v. 31,6 miesiąca; $p = 0,045$) [36]. Istotny jest fakt, że przewaga kombinacji lenalidomidu z deksametazonem pod względem OS wystąpiła mimo późniejszego leczenia lenalidomidem znacznej części chorych (41,9%) z grupy kontrolnej [36]. Ponadto potwierdzono znikomą częstość polineuropatii podczas terapii lenalidomidem, natomiast w obu badaniach obserwowano znaczny odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych (11,4% i 14,7%) [5, 6]. Należy podkreślić, że zgodne wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy, potwierdzające znaczną aktywność skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem, są bardzo silnym argumentem przemawiającym za stosowaniem tego schematu w r/rPCM [36].

Szczególnie interesujące w kontekście praktyki klinicznej są efekty leczenia lenalidomidem i deksametazonem u chorych otrzymujących wcześniej talidomid. U tych pacjentów osiąga się niższą jakość

remisji i skrócony czas trwania odpowiedzi w stosunku do pozostałych chorych, jednak wyniki te są nadal istotnie lepsze niż po terapii deksametazonem [37]. Lek jest również aktywny u chorych z nieprawidłową czynnością nerek, jednak obserwowano u nich większe nasilenie mielosupresji [36].

Bortezomib w monoterapii i terapii skojarzonej

Bortezomib jest pierwszym zarejestrowanym do terapii PCM lekiem należącym do klasy inhibitorów proteasomu [39]. Mechanizm działania bortezomibu obejmuje silne i odwracalne blokowanie aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 26S prowadzące do zahamowania degradacji różnych białek w komórce [39]. W przypadku terapii PCM jednym z istotniejszych efektów bortezomibu jest prawdopodobnie zahamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB , *nuclear transcription factor κB*) wskutek zablokowania degradacji jego inhibitora κB (I- κB) [39].

We wstępnych badaniach I i II fazy u chorych na r/rPCM uzyskiwano ORR w zakresie 25–30%, stosując bortezomib w monoterapii [40–42]. Badanie II fazy CREST (*Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma*) stało się podstawą do ustalenia standardowego schematu dawkowania bortezomibu (1,3 mg/m² i.v. w dniach 1., 4., 8. i 11. 28-dniowego cyklu) [41].

W bardzo dużym randomizowanym badaniu III fazy o akronimie APEX (*Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*), przeprowadzo-

Tabela 5. Wyniki badań klinicznych, w których oceniano skuteczność schematów chemioterapii opartych na bortezomibie w opornym/nawrotowym szpiczaku plazmacytowym**Table 5.** Results of clinical trials assessing bortezomib-based chemotherapy in refractory/relapsed plasma cell myeloma

Badanie	Schemat chemioterapii	n	ORR (%)	CR/VGPR (%)	EFS/PFS/TTP	OS
Kropff i wsp. [46]	VDC	50	82	16	Brak danych	22 miesiące
Popat i wsp. [44]	BMD	53	68	19	10 miesięcy	Brak danych
Berenson i wsp. [45]	BM	46	50	4	9 miesięcy	32 miesiące
Pineda-Roman i wsp. [47]	VTD	85	63	22	6% po 48 miesiącach	23% po 48 miesiącach
Reece i wsp. [48]	BCP	37	100	50	83% po 12 miesiącach	Brak danych
Terpos i wsp. [49]	BMDT	62	66	13	9,3 miesiąca	Brak danych
Palumbo i wsp. [50]	BDox/PLD + D	64	67	0	34% po 12 miesiącach	66% po 12 miesiącach
Di Raimondo i wsp. [51]	ABCD	15	40	0	Brak danych	Brak danych
Colado i wsp. [52]	VAMP/ThaCyDex	20	95	42	Brak danych	Brak danych
Pineda-Roman i wsp. [53]	BTD	82	63	22	6 miesięcy	22 miesiące
Richardson i wsp. [54]	RVD	64	67	24	21 miesięcy	Mediana nieosiągnięta
Anderson i wsp. [55]	BRD	64	68	21 (CR/nCR)	Brak danych	Brak danych

n — liczba chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; VDC — bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid; BMD — bortezomib, melfalan, deksametazon; BM — bortezomib, melfalan; VTD — bortezomib, talidomid, deksametazon; BCP — bortezomib, cyklofosfamid, prednizon; BMDT — bortezomib, melfalan, talidomid, deksametazon; BDox/PLD + D — bortezomib, pegylowana doksorubicyna, deksametazon; ABCD — doksorubicyna, bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VAMP/ThaCyDex — bortezomib, doksorubicyna, melfalan, prednizon/talidomid, cyklofosfamid, deksametazon; BTD — bortezomib, talidomid, deksametazon; RVD — lenalidomid, bortezomib, deksametazon; BRD — bortezomib, lenalidomid, deksametazon; nCR (*near complete response*) — niepełna odpowiedź całkowita

nym w grupie 669 pacjentów z r/rPCM, udowodniono istotną przewagę bortezomibu nad deksametazonem pod względem ORR (43% *v.* 18%) i, co najważniejsze, również OS (29,8 *v.* 23,7 miesiąca; $p = 0,027$) (tab. 1) [3]. Podobnie jak w badaniach z zastosowaniem lenalidomidu różnica w OS wystąpiła mimo faktu, że większość chorych z grupy kontrolnej była następnie leczona bortezomibem [43]. Wyniki badania APEX stanowią silną rekomendację dla stosowania bortezomibu w r/rPCM.

Ponieważ *in vitro* bortezomib wykazywał synergizm z wieloma lekami stosowanymi w PCM, liczne późniejsze próby kliniczne dotyczyły terapii skojarzonej. W tabeli 5 przedstawiono wyniki wybranych badań I i II fazy, w których oceniono różne schematy chemioterapii skojarzonej z bortezomibem u chorych na r/rPCM [44–55]. Spośród tych terapii godne uwagi są szczególnie skojarzenia bortezomibu z lekami immunomodulującymi, cyklofosfamidem lub doksorubicyną. Dotychczas jedynym badaniem III fazy dotyczącym chemioterapii skojarzonej z bortezomibem, którego wyniki opublikowano, jest randomizowana ocena kombinacji bortezomibu

i liposomalnej pegylowanej doksorubicyny w stosunku do monoterapii bortezomibem u 646 chorych na r/rPCM [4]. W tym badaniu wykazano przewagę terapii skojarzonej pod względem TTP i OS, co stanowi silną przesłankę do leczenia według tego schematu chorych na r/rPCM (tab. 1).

Ze względu na odmienne mechanizmy działania potencjalnie największą skutecznością w r/rPCM mogą się cechować schematy kojarzące bortezomib z lekami immunomodulującymi. Stosując trójlekowe schematy zawierające bortezomib, deksametazon oraz lenalidomid lub talidomid w r/rPCM obserwowano ORR w zakresie 63–68%, w tym ponad 20% CR/nCR [53–55]. Oprócz wysokiej aktywności takie skojarzenia są jednak potencjalnie również bardziej toksyczne, dlatego bardzo przydatne byłoby ich porównanie z kombinacją lenalidomidu lub bortezomibu z deksametazonem w badaniu III fazy z randomizacją. Interesującą propozycją jest również stosowanie schematów z zastosowaniem bortezomibu i lenalidomidu naprzemiennie w kolejnych cyklach, co w jednym z badań pozwoliło na uzyskaniu ORR równego 95% i 42% CR [52].

Bendamustyna w monoterapii i terapii skojarzonej

Bendamustyna pod względem budowy chemicznej stanowi połączenie cech typowych dla leków alkilujących z grupy pochodnych iperytu azotowego (grupa 2-chloroetyloaminowa) i antymetabolitów z grupy analogów puryn (układ pierścieniowy benzimidazolowy) [56]. Ten znany od lat 60. ubiegłego wieku i stosowany wyłącznie w Niemieckiej Republice Demokratycznej lek został ostatnio zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych do leczenia PCM, przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków indolentnych. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że bendamustynę cechuje unikatowy profil cytotoksyczności, różniący ją od klasycznych leków alkilujących [56]. Do głównych objawów niepożądanych bendamustyny należą powikłania hematologiczne, natomiast lek ten nie wykazywał u chorych na PCM istotnego działania neurotoksycznego [56–60].

W retrospektywnej analizie wyników leczenia bendamustyną w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS u 39 chorych na r/rPCM stwierdzono ORR wynoszące 36%, w tym 3% VGPR oraz medianę OS wynoszącą 17 miesięcy [56]. Prowadzone są badania I i I/II fazy nad skojarzeniami bendamustyny z innymi lekami, w tym lenalidomidem, talidomidem i bortezomibem [57–60]. Ich wstępne wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Auto-HSCT i allo-SCT

Dodatkową metodą leczenia r/rPCM, wymagającą rozważenia po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie zgodnie ze schematem ratunkowym, jest konsolidacja remisji za pomocą terapii wysokodawkowanej z auto-HSCT lub allo-HSCT [61]. Należy podkreślić, że dane na temat leczenia za pomocą auto-HSCT, a szczególnie allo-HSCT, jako strategii leczenia nawrotu/oporności PCM dotyczą wyselekcjonowanych grup chorych, co powinno być brane pod uwagę przy ich interpretacji [61–66].

Uznany postępowaniem I linii u młodszych chorych jest auto-HSCT lub tandemowy auto-HSCT, o ile chorzy kwalifikują się do takiej procedury [10]. U pacjentów z nawrotem po auto-HSCT, u których nie występują przeciwwskazania do takiego zabiegu, oraz u chorych, u których zaplanowano, ale z różnych przyczyn nie wykonano, auto-HSCT w I rzucie leczenia, należy rozważyć kolejne auto-HSCT jako terapię nawrotu [9, 10]. Według danych z piśmiennictwa postępowanie takie jest skuteczne, a tolerancja drugiego auto-HSCT w r/rPCM — względnie dobra, z obserwowaną wczesną umieralnością w zakresie 2–8% [2, 62–65]. Stwierdzono jednak, że czas odpowiedzi po drugim auto-HSCT jest proporcjonalny do długości remisji po pierwszym auto-HSCT [62–65]. Z tego względu nie ma uzasadnienia dla narażania chorego na ryzyko tej procedury, jeżeli obserwowano szybką progresję po

Tabela 6. Wyniki badań klinicznych I i II fazy, w których oceniano skuteczność schematów chemioterapii zawierających bendamustynę w opornym/nawrotowym szpiczaku plazmocytoowym

Table 6. Results of phase I and II clinical trials assessing bendamustine-containing chemotherapy in refractory/relapsed plasma cell myeloma

Badanie	Schemat chemioterapii	n	ORR (%)	CR/VGPR (%)	EFS/PFS/TTP	OS
Pönisch i wsp. [57]	Bendamustyna, talidomid, prednizolon	28	86	14	11 miesięcy	19 miesięcy
Lentzsch i wsp. [58]	Bendamustyna, lenalidomid, deksametazon	26	63	16	Brak danych	Brak danych
Pönisch i wsp. [59]	Bendamustyna, lenalidomid, prednizolon	9	67	22	Brak danych	Brak danych
Berenson i wsp. [60]	Bendamustyna, bortezomib	25	32	Brak danych	Brak danych	Brak danych

n — liczba chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; EFS (*event free survival*) — czas wolny od zdarzeń; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

planowym auto-HSCT w terapii I rzutu. Na podstawie analiz retrospektywnych uważa się, że granicą czasową, przy której należy rozważyć przeprowadzenie drugiego auto-HSCT, jest czas odpowiedzi po pierwszym auto-HSCT przekraczający 18 lub 24 miesiące [9].

Procedury mieloablacyjnego allo-HSCT, a ostatnio także allo-HSCT ze zredukowanym leczeniem kondycjonującym, są rzadko wykonywane w PCM zarówno w I linii terapii, jak i w leczeniu nawrotu choroby lub oporności. Ze względu na bardzo wysoką toksyczność tej procedury tak intensywne leczenie można przeprowadzić jedynie u chorych w młodszym wieku, w dobrym stanie biologicznym oraz bez ciężkich schorzeń dodatkowych zwiększających ryzyko transplantacji lub powodujących znaczne skrócenie oczekiwanego przeżycia [66]. Do koniecznych warunków należy również znalezienie zgodnego w zakresie antygenów leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy komórek macierzystych, co jest utrudnione w zaawansowanej wiekowo populacji chorych na PCM [61]. Na podstawie analiz retrospektywnych stosunkowo niewielkich i wyselekcjonowanych grup chorych ocenia się, że 10–20% chorych poddanych allo-HSCT z powodu r/rPCM osiąga długoletnie okresy przeżycia wolnego od objawów choroby [61, 66]. Należy jednak pamiętać, że znaczny odsetek tych chorych doświadcza poważnych powikłań allo-HSCT związanych głównie z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, co negatywnie wpływa na jakość życia po zabiegu [61, 66]. Co najważniejsze, nie ma obecnie przekonujących danych świadczących o tym, że allo-HSCT może poprawić rokowanie u chorych z grupy wysokiego ryzyka, nawet gdy jest stosowany w leczeniu I linii w przypadkach, w których ryzyko powikłań jest mniejsze [67]. Z tych względów allo-HSCT nie jest obecnie rekomendowana jako sposób postępowania w r/rPCM, poza zabiegami przeprowadzanymi w warunkach kontrolowanych badań klinicznych.

Radioterapia

Dodatkową opcją leczenia r/rPCM jest radioterapia [12]. Wskazaniami do jej zastosowania są przede wszystkim lokalny nawrót w postaci kostnego lub pozakostnego *plasmocytoma*, a także terapia paliatywna w zaawansowanej chorobie [9]. W dużym jednośrodkowym badaniu retrospektywnym dotyczącym efektów paliatywnej radioterapii w r/rPCM stwierdzono, że skuteczna dawka promieniowania wynosiła 10 Gy [12]. Radioterapia powodowała całkowite ustąpienie objawów, w tym głów-

nie bólu kostnego, zaburzeń neurologicznych lub wyczuwalnego guza typu *plasmocytoma*, u 26% chorych, natomiast u pozostałych pacjentów uzyskano częściowe ograniczenie objawów [12]. Mediana czasu wolnego od objawów wyniosła 16 miesięcy [12].

Leki we wczesnych fazach badań klinicznych

Terapia r/rPCM jest obecnie polem doświadczalnym dla rozwoju wielu nowych leków, które budzą nadzieję na dalszą poprawę rokowania u chorych na PCM. Do leków, nad którymi badania są najbardziej zaawansowane, należą przede wszystkim kolejne generacje inhibitorów proteasomu (karfilzomib) oraz leków immunomodulujących (pomalidomid).

Karfilzomib jest nieodwracalnym inhibitorem proteasomu, który charakteryzuje się silnym hamowaniem aktywności chymotrypsynopodobnej, a także nieco słabszym hamowaniem aktywności kaspazopodobnej [68]. W badaniu II fazy PX-171-004 u chorych na r/rPCM, którzy otrzymali do trzech wcześniejszych linii leczenia, karfilzomib zastosowany w monoterapii powodował 57% ORR u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali bortezomibu [69]. Lek był aktywny także u 18% pacjentów leczonych wcześniej bortezomibem, chociaż w tej grupie obserwowano krótszy czas wolny od progresji [70]. W częściowej analizie największego dotychczas badania II fazy PX-171-003-A1, do którego włączono 266 chorych opornych na ostatnią terapię i leczonych według przynajmniej dwóch schematów, w tym kombinacją bortezomibu z talidomidem lub lenalidomidem, monoterapia karfilzomibem pozwoliła na uzyskanie 24%, w tym 5,1% VGRR [70]. W przypadku monoterapii obserwowano również stosunkowo długą u tak opornych chorych medianę czasu trwania odpowiedzi (7,4 miesiąca) [70]. Karfilzomib wydaje się równie aktywny w grupach pacjentów z negatywnymi prognostycznie aberracjami cytogenetycznymi [71]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi karfilzomibu są powikłania hematologiczne, niedokrwistość i małopłytkowość. Natomiast bardzo niska częstość ciężkich polineuropatii (< 1%) wskazuje, że neurotoksyczność nie jest typowa dla całej klasy inhibitorów proteasomu [69–71].

Kolejnym po talidomidzie i lenalidomidzie lekiem immunomodulującym, który ma szansę odegrania bardzo istotnej roli w terapii PCM, jest pomalidomid [72]. W badaniu I/II fazy leczenie pomalidomidem w dawce 2–5 mg/dobę w skojarzeniu z deksametazonem spowodowało 38% odpowiedzi

u 32 chorych na r/rPCM [73]. W badaniu II fazy, stosując terapię podobną kombinacją, uzyskano 63% ORR, w tym 5% CR i 28% VGPR w grupie 60 pacjentów z r/rPCM [73]. Najbardziej obiecująca wydaje się duża skuteczność pomalidomidu u chorych opornych na najbardziej aktywne z dostępnych obecnie metod leczenia. W jednym z badań u chorych opornych zarówno na bortezomib, jak i lenalidomid, obserwowano, odpowiednio, 40% i 49% odpowiedzi na leczenie według dwóch schematów dawkowania kombinacji pomalidomidu z deksametazonem [74]. Pomalidomid jest dobrze tolerowany. Głównym rodzajem poważniejszych działań niepożądanych terapii tym lekiem były cytopenie, natomiast powikłania zakrzepowe lub neurotoksyczność obserwowano rzadko [72–74].

Prowadzonych jest wiele badań klinicznych nad innymi grupami leków odpowiedzialnych za hamowanie różnych szlaków przekazywania sygnałów, istotnych dla przeżycia i proliferacji komórek PCM [75–79]. Do intensywnie badanych w r/rPCM związków należą między innymi leki z grupy inhibitorów deacetylazy histonów (worinostat, panobinostat), inhibitorów białek szoku cieplnego HSP90 (tanespymycyna), inhibitorów mTOR (temsirolimus) oraz inhibitorów AKT (peryfozyna) [75–79]. W większości leki te są stosunkowo mało aktywne w monoterapii, natomiast wykazują synergistyczne działanie z wieloma lekami stosowanymi w PCM, w tym inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi [75–79].

Nowym kierunkiem rozwoju leczenia r/rPCM jest immunoterapia. Do najbardziej obiecujących przeciwciał monoklonalnych, testowanych obecnie u chorych na r/rPCM, należą CNTO-323 oraz elotuzumab. Przeciwciało monoklonalne CNTO-328 jest skierowane przeciwko interleukinie 6 (IL-6), która jest najbardziej istotnym stymulatorem przeżycia i proliferacji komórek szpiczakowych [80]. Ostatnio zaprezentowano wyniki badania I/II fazy skojarzenia bortezomibu i CNTO-328 u pacjentów z r/rPCM, w którym uzyskano 57% ORR, w tym 14% CR [81]. Jeszcze bardziej interesujący wydaje się elotuzumab (wcześniej znany jako HuLuc63), który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko powszechnie występującej na komórkach plazmatycznych powierzchniowej glikoproteinie CS-1 [82]. Wykazano niewielką toksyczność elotuzumabu, a także synergistyczne działanie z lekami immunomodulującymi i inhibitorami proteasomu *in vitro*, co uzasadnia zastosowanie tego przeciwciała w terapii skojarzonej [82–84]. We wstępnych doniesieniach z badań u chorych na r/rPCM raportowano większą skutecz-

ność skojarzenia elotuzumabu z lenalidomidem i deksametazonem (ORR = 82–85%) niż kombinacji z bortezomibem i deksametazonem (ORR = 42%) [82–84].

Zasady wyboru terapii w opornym/nawrotowym PCM

Racjonalny wybór terapii w r/rPCM powinien uwzględniać wiele czynników zależnych od pacjenta i choroby, między innymi: wiek i stan sprawności chorego, przebieg dotychczasowego leczenia, choroby towarzyszące i powikłania leczenia, dynamikę nawrotu i dominujące objawy kliniczne oraz charakterystykę biologiczną nowotworu [9, 10]. Ponadto, w związku z małą liczbą danych z badań randomizowanych, w których bezpośrednio porównywano różne strategie leczenia r/rPCM, jest wskazane, aby terapia r/rPCM odbywała się w warunkach kontrolowanego badania klinicznego, nawet jeśli są stosowane stosunkowo lepiej poznane schematy ratunkowe [10].

Ponieważ kolejne nawroty są zwykle nieuniknione, należy planować leczenie sekwencyjne. Brakuje jednak dowodów naukowych dotyczących optymalnej sekwencji wprowadzania poszczególnych terapii ratunkowych. Jeżeli odpowiedź na ostatni schemat leczenia utrzymywała się odpowiednio długo (> 12–24 miesiące lub dłużej niż czas trwania poprzedniej remisji), należy rozważyć powtórzenie ostatniej linii chemioterapii [9, 10]. W pozostałych sytuacjach stosuje się schemat chemioterapii ratunkowej oparty na nowych lekach. W sytuacji późnego nawrotu, o małej dynamice i bez negatywnych aberracji cytogenetycznych, stosuje się raczej schematy jednolekowe lub dwulekowe, natomiast w przeciwnym przypadku — trójlekowe lub czterolekowe. W przypadku nawrotu o dużej dynamice należy również rozważyć zastosowanie schematu kojarzącego bortezomib z jednym z leków immunomodulujących, jako potencjalnie najbardziej aktywnej kombinacji, natomiast w sytuacji, gdy stwierdzono pojedyncze ognisko o typie *plasmocytoma*, uzasadnione jest zastosowanie lokalnej radioterapii [53–55].

W pierwszym i drugim nawrocie najbardziej uzasadnione jest leczenie za pomocą kombinacji, których skuteczność wykazano w randomizowanych badaniach III fazy [3–6]. Należą do nich bortezomib w monoterapii lub skojarzony z deksametazonem, bortezomib w skojarzeniu z liposomalną doksorubicyną oraz lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem [3–6]. Ponadto logiczny wydaje się wybór schematu ratunkowego, którego podstawą jest lek działający w innym mechanizmie niż ostatnio podawane leki. W Wielkiej Brytanii, podobnie jak w Pol-

sce, podstawą leczenia I linii są schematy z zastosowaniem talidomidu. Z tego powodu w zaleceniach BCSH zasugerowano zastosowanie w pierwszym nawrocie PCM bortezomibu u chorych, którzy nie mają ciężkiej polineuropatii lub innych przeciwwskazań do przyjmowania tego leku [9]. Analiza wpływu wcześniejszych terapii na efekty leczenia bortezomibem wskazuje, że lek wykazywał wysoką aktywność u chorych leczonych wcześniej talidomidem i auto-HSCT [86]. Należy jednak zauważyć, że w badaniach, w których oceniano kombinację lenalidomidu z deksametazonem względem deksametazonu (MM-009 i MM-010), stwierdzono, że pacjenci z opornością na talidomid i auto-HSCT w dużym stopniu zachowują wrażliwość na lenalidomid [37]. Niestety nie przeprowadzono bezpośredniego porównania tych dwóch metod leczenia. Chorzy, którzy nie kwalifikowali się do leczenia bortezomibem, oraz pacjenci z nawrotem lub opornością po takim leczeniu powinni otrzymać terapię opartą na lenalidomidzie — najczęściej lenalidomid skojarzony z deksametazonem [9, 10].

U pacjentów w odpowiednim stanie klinicznym i wieku powinno się rozważyć wykonanie kolejnego auto-HSCT, pod warunkiem, że remisja po pierwszym auto-HSCT przekraczała 18 miesięcy [9]. Natomiast miejsce allo-HSCT w terapii r/rPCM nie jest ustalone i takie zabiegi powinny się odbywać w ramach badania klinicznego. Zwykle allo-HSCT proponuje się chorym młodym, bez istotnych obciążeń wynikających z powikłań PCM lub chorób towarzyszących, a jednocześnie obciążonych negatywnymi czynnikami rokowniczymi, jednak korzyści z takiej strategii nie udowodniono [9].

Natomiast w kolejnych nawrotach, szczególnie po wytworzeniu się oporności na leczenie według schematów z zastosowaniem lenalidomidu i bortezomibu, najbardziej celowe jest włączenie chorego do badań klinicznych z zastosowaniem najnowszych leków. Obecnie najwięcej danych przemawiających za skutecznym działaniem u części chorych z opornością na lenalidomid i bortezomib jest dostępnych w odniesieniu do karfilzomibu i pomalidomidu [71, 74].

Wybór leczenia opornego/ /nawrotowego PCM w szczególnych sytuacjach klinicznych

Istotną kwestią pozostaje leczenie r/rPCM związanego z cechami wysokiego ryzyka, w tym niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi i chorobą pozaszpikową. Badania kliniczne sugerują, że schematy z zastosowaniem bortezomibu oraz schematy z zastosowaniem lenalidomidu umożli-

wiają poprawę rokowania u chorych z delecją chromosomu 13 stwierdzoną w klasycznym metafazalnym badaniu cytogenetycznym oraz translokacją t(4; 14) określoną metodą FISH (*fluorescence in situ hybridization*) [87]. Natomiast leki te są mało skuteczne w najgorzej rokującej grupie chorych z delecją 17p13, która odpowiada za utratę białka p53 i oporność na chemioterapię [87]. Należy podkreślić, że u takich chorych gorsze jest również rokowanie po allo-HSCT i obecnie nie ma dla nich satysfakcjonującej metody leczenia [66]. Bardzo źle rokującym czynnikiem jest również choroba pozaszpikowa [88]. Udowodniono, że terapie z zastosowaniem lenalidomidu i bortezomibu są bardziej aktywne niż leczenie konwencjonalne lub talidomid u pacjentów z chorobą pozaszpikową [89–90].

Niewydolność nerek rozwija się łącznie u około połowy pacjentów z PCM podczas całego przebiegu klinicznego choroby i może znacząco wpłynąć na toksyczność stosowanego leczenia [91]. Według IMWG lekiem pierwszego wyboru u chorych z niewydolnością nerek jest bortezomib z uwagi na jego wątrobowy metabolizm oraz szybkość działania mogącą zapobiegać dalszej produkcji wolnych łańcuchów lekkich [91]. Talidomid, podobnie jak bortezomib, nie podlega metabolizmowi nerkowemu i w związku z tymi nie ma konieczności zmniejszenia dawki leku u chorych z niewydolnością nerek [91]. Natomiast lenalidomid jest w 2/3 wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, a niewydolność nerek wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań hematologicznych przy zachowaniu standardowego dawkowania [30]. Analizy grup pacjentów z obniżoną czynnością nerek z badań MM-009 i MM-0010 wskazują jednak na skuteczność lenalidomidu u chorych z tym powikłaniem [38]. Z tego względu lek może być bezpiecznie stosowany, jeżeli przestrzega się odpowiedniej redukcji dawki lenalidomidu u pacjentów z klirenssem kreatyniny poniżej 60 ml/min [91].

Bortezomib podlega metabolizmowi wątrobowemu i do badań rejestracyjnych tego leku nie kwalifikowano chorych z istotnymi odchyleniami stężeń aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny [39]. Uważa się, że lek ten nie powinien być stosowany u chorych z cechami uszkodzenia wątroby. Lenalidomid i talidomid nie są metabolizowane przez wątrobę, a więc można je bezpiecznie stosować u pacjentów z chorobami tego narządu.

Polineuropatia obwodowa stanowi częsty problem u chorych na PCM, który może być indukowany lub nasilany przez terapię z wykorzystaniem leków neurotoksycznych, szczególnie talidomidu i bortezomibu oraz winkrystyny. W przypadku tera-

pii talidomidem powikłanie to pojawia się w zasadzie u wszystkich pacjentów stosujących lek odpowiednio długo, natomiast bortezomib jest związany z polineuropatią u około 1/3 pacjentów [39]. Lekiem powodującym bardzo rzadko neuropatię jest lenalidomid i wydaje się on optymalnym sposobem leczenia u chorych z zaawansowaną polineuropatią obwodową. Polineuropatia nie jest również częstym powikłaniem w przypadku stosowania bendamustyny [56].

Częstym schorzeniem towarzyszącym u chorych na PCM, związanym zarówno z zaawansowanym wiekiem pacjentów, jak i leczenia GKS, jest cukrzyca. W sytuacji, gdy występują poważne powikłania cukrzycy lub nie uzyskuje się odpowiedniej kontroli glikemii należy stosować schematy pozbawione GKS lub zawierające zmniejszone dawki tych leków. Do najbardziej przebadanych metod terapii zalicza się monoterapię bortezomibem oraz kombinację bortezomibu z liposomalną doksorubicyną [3, 4]. Można również rozważyć stosowanie bendamustyny w monoterapii [56]. Ostatnio zaprezentowano wstępne wyniki terapii z pozbawioną GKS aktywną kombinacją bortezomibu, talidomidu i liposomalnej pegylowanej doksorubicyny [92].

Podsumowanie

Mimo znacznej poprawy rokowania związanej z wprowadzeniem do terapii leków immunomodulujących i inhibitorów proteasomu PCM pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną. Obecnie podstawowe znaczenie w leczeniu r/rPCM mają schematy ratunkowe zawierające bortezomib i/lub lenalidomid, przy czym tylko niektóre z nich pozytywnie zweryfikowano w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Przy wyborze schematu ratunkowego zawsze należy brać pod uwagę zależne od pacjenta i choroby czynniki, które mogą przemawiać za zastosowaniem określonych terapii lub przeciw temu. W sytuacji długotrwałej odpowiedzi po auto-HSCT w I linii leczenia należy również rozważyć drugi auto-HSCT.

W kolejnych nawrotach, szczególnie w przypadku stwierdzenia oporności na bortezomib i lenalidomid, najlepszą opcją wydaje się włączenie chorego do badań klinicznych. Jest bardzo prawdopodobne, że podlegające obecnie wczesnym fazom badań klinicznych najnowsze leki umożliwią dalszą poprawę rokowania u chorych na r/rPCM.

Piśmiennictwo

1. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–2552.
2. Burzynski J.A., Toro J.J., Patel R.C. i wsp. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1442–1447.
3. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2487–2498.
4. Orłowski R.Z., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3892–3901.
5. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
6. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.
7. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
8. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749–757.
9. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. i wsp.; on behalf of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 32–75.
10. Dmoszyńska A., Kraj M., Walter-Croneck A. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematol. Pol.* 2009; 40: 753–782.
11. Barlogie B., Smith L., Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1353–1356.
12. Leigh B.R., Kurtts T.A., Mack C.F., Matzner M.B., Shimm D.S. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 25: 801–804.
13. Barlogie B., Alexanian R., Dicke K.A. i wsp. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 869–872.
14. Gahrton G., Tura S., Flesch M. i wsp. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: report from the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1987; 69: 1262–1264.
15. Singhal S., Mehta J., Desikan R. i wsp. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1565–1571.
16. Hideshima T., Chauhan D., Shima Y. i wsp. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943–2950.
17. Anagnostopoulos A., Weber D., Rankin K., Delasalle K., Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 768–777.
18. Kyriakou C., Thomson K., D'Sa S. i wsp. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 763–770.

19. Garcia-Sanz R., Gonzalez-Porras J.R., Hernandez J.M. i wsp. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 856–863.
20. Roussou M., Anagnostopoulos A., Kastritis E. i wsp. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone regimen for previously treated patients with multiple myeloma: long term follow up and disease control after subsequent treatments. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 754–758.
21. Palumbo A., Avonto I., Bruno B. i wsp. Intravenous melphalan, thalidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2006; 76: 273–277.
22. Offidani M., Corvatta L., Marconi M. i wsp. Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 2006; 91: 133–136.
23. Dimopoulos M.A., Hamilos G., Zomas A. i wsp. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol. J.* 2004; 5: 112–117.
24. Morris T., Kettle P., Drake M. i wsp. Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed/refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 349–354.
25. Lee C.K., Barlogie B., Munshi N. i wsp. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2732–2739.
26. Hussein M.A., Baz R., Srkalovic G. i wsp. 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: 889–895.
27. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 2: 414–423.
28. Muller G.W., Chen R., Huang S.Y. i wsp. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- α production. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999; 9: 1625–1630.
29. Richardson P.G., Schlossman R.L., Weller E. i wsp. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063–3067.
30. Richardson P., Jagannath S., Hussein M. i wsp. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 772–778.
31. Schey S., Morgan G.J., Ramasamy K. i wsp. CRD: a phase 1 dose escalation study to determine the maximum tolerated dose of cyclophosphamide in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 3707.
32. Palumbo A., Larocca A., Falco P. i wsp. Lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 5: 1037–1042.
33. Knop S., Gerecke C., Liebisch P. i wsp. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myeloma). *Blood* 2009; 113: 4137–4143.
34. Reece D.E., Rodriguez G.P., Chen C. i wsp. Phase I–II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4777–4783.
35. Baz R., Walker E., Karam M.A. i wsp. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann. Oncol.* 2006; 12: 1766–1771.
36. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. i wsp. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 2147–2152.
37. Wang M., Dimopoulos M.A., Chen C. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112: 4445–4451.
38. Weber D., Wang M., Chen C. i wsp. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or 3547 refractory multiple myeloma (MM): results of 2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function. *Blood* 2006; 108: abstrakt 3547.
39. Richardson P.G., Mitsiades C., Hideshima T., Anderson K.C. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. *Ann. Rev. Med.* 2006; 57: 33–47.
40. Orłowski R.Z., Stinchcombe T.E., Mitchell B.S. i wsp. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4420–4427.
41. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
42. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 165–172.
43. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. i wsp. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–3560.
44. Popat R., Oakervee H., Williams C. i wsp. Bortezomib, low-dose intravenous melphalan, and dexamethasone for patients with relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 887–894.
45. Berenson J., Yang H., Vescio R. i wsp. Safety and efficacy of bortezomib and melphalan combination in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated results of a phase 1/2 study after longer follow-up. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 623–631.
46. Kropff M., Liebisch P., Wand H. i wsp. Dose definition for intravenous cyclophosphamide in combination with bortezomib/dexamethasone for remission induction in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: abstrakt 3599.
47. Pineda-Roman M., Zangari M., van Rhee F. i wsp. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–1427.
48. Reece D.E., Rodriguez G.P., Chen C. i wsp. Phase I–II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4777–4783.
49. Terpos E., Kastritis E., Roussou M. i wsp. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thali-

- domide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22: 2247–2256.
50. Palumbo A., Gay F., Brinthen S. i wsp. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1160–1165.
 51. Di Raimondo F., Romano A., Gorgone A. i wsp. Salvage therapy with intravenous liposomal adriamycin (A), bortezomib (B), cyclophosphamide (C), and dexamethasone (D) (ABCD) in previously treated myeloma patients. *Blood* 2008; 112: abstrakt 2779.
 52. Colado E., Mateos M.-V., Moreno M.-J. i wsp. VAMP/ThaCy-Dex: Velcade (R) (bortezomib), adriamycin, melphalan and prednisone alternating with thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone as a salvage regimen in relapsed multiple myeloma patients. *Blood* 2008; 112: abstrakt 3694.
 53. Pineda-Roman M., Zangari M., van Rhee F. i wsp. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–1427.
 54. Richardson P., Jagannath S., Jakubowiak A. i wsp. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): encouraging response rates and tolerability with correlation of outcome and adverse cytogenetics in a phase II study. *Blood* 2008; 112: abstrakt 1742.
 55. Anderson K., Jagannath S., Jakubowiak A. i wsp. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): encouraging outcomes and tolerability in a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: abstrakt 8536.
 56. Michael M., Bruns I., Bölke E. i wsp. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15: 13–19.
 57. Pönisch W., Rozanski M., Goldschmidt H. i wsp. East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO). Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 191–200.
 58. Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R. i wsp. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed multiple myeloma is safe and highly effective: results of a phase I clinical trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 989.
 59. Pönisch W., Heyn S., Wagner I. i wsp. Combined bendamustine, prednisolone and lenalidomide (RBP) in refractory or relapsed multiple myeloma. First results of a phase I clinical trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1971.
 60. Berenson J.R., Yellin O., Bessudo A. i wsp. An open-label phase 1/2 trial of bendamustine combined with bortezomib for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3057.
 61. Qazilbash M.H., Saliba R., De Lima M. i wsp. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2006; 106: 1084–1089.
 62. Elice F., Raimondi R., Tosetto A. i wsp. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 426–431.
 63. Krivanova A., Hajek R., Krejci M. i wsp. Second autologous transplantation for multiple myeloma patients relapsing after the first autograft — a pilot study for the evaluation of experimental maintenance therapies. Report of the prospective non-randomized pilot study of the Czech Myeloma Group. *Onkologie* 2004; 27: 275–279.
 64. Olin R.L., Vogl D.T., Porter D.L. i wsp. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 417–422.
 65. Alvares C.L., Davies F.E., Horton C. I wsp. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006; 91: 141–142.
 66. Gahrton G., Tura S., Ljungman P. i wsp. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1312–1322.
 67. Garban F., Attal M., Michallet M. i wsp. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99–03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99–04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474–3480.
 68. Kuhn D.J., Chen Q., Voorhees P.M. i wsp. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: 3281–3290.
 69. Vij R., Wang M., Orlowski R. i wsp. PX-171-004, a multicenter phase II study of carfilzomib (CFZ) in patients with relapsed myeloma: an efficacy update. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: abstrakt 8537.
 70. Siegel D.S., Martin T., Wang M. Results of PX-171-003-A1, an open-label, single-arm, phase 2 (Ph 2) study of carfilzomib (CFZ) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2010; 116: abstrakt 985.
 71. Jakubowiak A.J., Martin T., Singhal S.B. i wsp. Responses and survival are not affected by cytogenetics in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM) treated with single-agent carfilzomib. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1942.
 72. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. i wsp. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone (Pom/dex) is highly effective therapy in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 866.
 73. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5008–5014.
 74. Lacy M.Q., Mandrekar S., Gertz M.A. i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of two dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2010; 116: abstrakt 863.
 75. Richardson P., Mitsiades C., Colson K. i wsp. Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 502–507.
 76. Siegel D., Sezer O., San Miguel J.F. i wsp. A phase IB, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat (LBH589) and *i.v.* bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 2781.
 77. Jakubowiak A., Richardson P., Zimmerman T.M. i wsp. Phase I results of perifosine (KRX-0401) in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2008; 112: abstrakt 3691.
 78. Richardson P., Chanan-Khan A., Lonial S. i wsp. Tanespimycin plus bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final results of a phase I/II study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: abstrakt 8503.
 79. Ghobrial I.M., Munshi N., Schlossman R. i wsp. Phase I trial of CCI-779 (Temsirolimus) and weekly bortezomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 3696.

80. Voorhees P.M., Manges R., Somlo G. i wsp. A phase II multicenter study of CNTO 328, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: abstrakt 8527.
81. Rossi J.-F., Manges R.F., Sutherland H.J. i wsp. Preliminary results of CNTO 328, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in combination with bortezomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 867.
82. van Rhee F., Szmania S.M., Dillon M. i wsp. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8: 2616–2624.
83. Lonial S., Vij R., Harousseau J.L. i wsp. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: interim results of a phase 1 study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1936
84. Richardson P.G., Moreau P., Jakubowiak A.J. i wsp. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 986.
85. Jakubowiak A.J., Benson D.M., Bensinger W. i wsp. Elotuzumab in combination with bortezomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results of a phase 1 study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3023.
86. Vogl D.T., Stadtmauer E.A., Richardson P.G. i wsp. Impact of prior therapies on the relative efficacy of bortezomib compared with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 531–534.
87. Avet-Loiseau H., Soulier J., Fermand J. i wsp. Impact of chromosomal abnormalities del (13), t(4:14), and del (17p) and prior treatment on outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2009; 114: 522–525.
88. Rosiñol L., Cibeira M.T., Bladé J. i wsp. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004; 89: 832–836.
89. Laura R., Cibeira M.T., Uriburu C. i wsp. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2006; 76: 405–408.
90. Calvo-Villas J.M., Alegre A., Calle C. i wsp. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2011 May 9 (dostępne *on-line*: doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01644).
91. Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. i wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4976–4984.
92. Sher T., Miller K.C., Ailawadhi S. i wsp. Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and thalidomide (VDT), an effective steroid independent regimen for previously untreated multiple myeloma patients: final result of a phase II study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1695.