

MARIA KRAJ

## Nowe horyzonty leczenia szpiczaka plazmocytoowego

### New horizons for plasmocytic myeloma therapy

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

---

#### STRESZCZENIE

Autologiczna transplantacja (ASCT) u młodszych chorych i leczenie melfalanem i prednizonem (MP) u starszych uważane są za standardowe postępowanie pierwszej linii w szpiczaku plazmocytoowym. U chorych poddanych ASCT istnieje związek czasu przeżycia z uzyskaniem całkowitej (CR) lub bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR). Leczenie skojarzone deksametazonu z talidomidem, bortezomibem lub lenalidomidem daje częściej odpowiedź CR/VGPR niż VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon). Aktualnie badane skojarzenia trójlekowe wykazują odpowiedzi CR/VGPR oceniane po ASCT u 60% do 75% leczonych. Szczególnie skuteczny jest schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). W chwili obecnej nie można określić czy większa redukcja masy nowotworowej osiągnięta przy użyciu nowych leków przełoży się na dłuższy czas wolny od progresji choroby i całkowite przeżycie. U starszych chorych MPT (MP + talidomid) i MPV (MP + bortezomib) powodują w porównaniu do MP szybsze i częstsze odpowiedzi w tym CR/VGPR, porównywalne z osiąganymi u młodszych chorych po ASCT, i poprawiają czas wolny od progresji, ale kosztem zwiększonej toksyczności. Skojarzone leczenie bortezomibem i deksametazonem, albo bortezomibem, doksorubicyną, albo lenalidomidem i deksametazonem zostały zaakceptowane do stosowania u chorych z nawrotem szpiczaka. Perspektywę terapii celowanej odzwierciedlają nowe eksperymentalne podejścia z zastosowaniem carfilzomibu – nowy inhibitor proteasomów, perifosiny – nowy modulator przewodzenia sygnałów, vorinostat, panobinostat, romidepsiny – inhibitory deacetylazy histonów, tanespimycyny (KOS 953)-inhibitor białka szoku termicznego – 90, CNTO 328 – przeciwciało monoklonalne anti-IL-6, elotuzumabu – przeciwciało monoklonalne anti-CS1, pomalidomidu (CC4047) – nowy lek immunomodulujący.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Szpiczak plazmocytoowy – Talidomid – Bortezomib – Lenalidomid

#### SUMMARY

High dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in the younger patients and oral melphalan – prednisone (MP) in the elderly have been considered the standard of care for the initial therapy of myeloma. Survival after transplant appears to be related to the achievement of complete remission (CR) or very good partial remission (VGPR). The combinations of dexamethasone with thalidomide, bortezomib or lenalidomide increase the CR/VGPR rates compared to VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone). Triple combinations are currently being evaluated, but preliminary results show post-ASCT CR/VGPR rates of 60% to 75%. VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone) regimen appears to be very effective. It is too early to determine whether this better tumor reduction after induction treatment with novel

agents will translate into a longer progression free survival and overall survival. In elderly patients, the MPT (MP + thalidomide) and MPV (MP + bortezomib) combinations achieve more rapid and higher overall and complete response rates, that are quite comparable to those achieved in younger patients with ASCT, and improve event-free survival compared with conventional MP, albeit at the cost of some increased toxicity. The combination of bortezomib-dexamethasone or bortezomib – doxorubicin or lenalidomide-dexamethasone are currently recommended in the setting of relapsed myeloma patients. Emerging targeted therapies include novel experimental agents such as carfilzomib – new proteasome inhibitor; perifosine-novel signal transduction modulator; vorinostat, panobinostat, romidepsin-histone deacetylase inhibitors; tanespimycin (KOS 953) – Hsp-90 inhibitor; CNTO 328 – anti IL-6 monoclonal antibody; elotuzumab – anti – CS1 monoclonal antibody; pomalidomide (CC 4047) – new IMiD).

**KEY WORDS:** Multiple myeloma – Thalidomide – Bortezomib – Lenalidomide.

Postęp w poznaniu biologii szpiczaka i zrozumienie, że mikrośrodowisko szpiku wpływa wspomagająco na wzrost szpiczaka, przeżycie i rozwój oporności lekowej spowodowało wprowadzenie nowych leków ukierunkowanych zarówno na komórki szpiczaka plazmocytoowego, jak i interakcje komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem szpiku. Leki immunomodulujące – talidomid i jego analog lenalidomid oraz inhibitor proteasomów – bortezomib zostały zatwierdzone przez Europejską Agencję ds. Produktów Medycznych (EMA) w Unii Europejskiej i Urząd ds. Żywności i Rejestracji Leków Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) do leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

### **Leczenie pierwszej linii z zastosowaniem – talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu, u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których planowane jest wysokodawkowe leczenie z przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (ASCT)**

Celem leczenia indukcyjnego jest osiągnięcie remisji wyrażanej przy użyciu określeń CR – całkowita odpowiedź ze zniknięciem białka monoklonalnego (białka M) w surowicy i moczu łącznie ze stabilnym obrazem zmian w kośćcu i niewykrywalnymi monoklonalnymi plazmocydami w szpiku, nCR – z wykrywalnym białkiem M tylko w immunofiksacji, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa z > 90% redukcją białka M i PR – częściowa odpowiedź z > 50% redukcją białka M w surowicy. Wielkość (CR, VGPR) odpowiedzi jest ważnym czynnikiem prognostycznym długości przeżycia.

Wyniki badań porównujących skuteczność nowych leków w stosunku do uprzednio stosowanego programu VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon) zestawiono w tabeli 1 [1–6]. Talidomid w skojarzeniu z deksametazonem daje wyższe odsetki odpowiedzi (przy niskim odsetku CR) niż VAD [1, 2], ale ta różnica zanika w ocenie po ASCT [7]. Leczeniu towarzyszy częste występowanie zakrzepicy żył głębokich uzasadniająca konieczność włączania profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego. Skojarzone leczenie talidomidem, deksametazonem i trzecim lekiem cyklofosfamidem (CTD) lub adriblastyną poprawia w stosunku do VAD częstotliwość uzyskiwania CR/VGPR nie tylko przed, ale i po ASCT [3, 4] (Tabela 1).

We francuskim randomizowanym badaniu III fazy porównującym VAD z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem wykazano znamienne wyższe odsetki odpowiedzi w tym CR/VGPR, zarówno przed jak i po ASCT u chorych leczonych bortezomibem z deksametazonem; częstotliwość występowania neuropatii była wyższa także w tej grupie chorych [5]. We włoskim randomizowanym badaniu porównującym talidomid + deksametazon ze schematem bortezomib + talidomid + deksametazon (VTD) jako początkowe leczenie przed ASCT wykazano znacznie wyższe odsetki odpowiedzi CR/VGPR w ramieniu leczonych VTD sięgające 60% przed i 77% po ASCT [6] (Tabela 1).

**Tabela 1.** Leczenie indukcyjne przed planowanym przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych : wyniki badań porównawczych

**Table 1.** Induction regimens prior to ASCT: results of comparative studies

Badanie	ECOG <sup>1</sup>	GIMEMA <sup>2</sup>	HOVON <sup>3</sup>	MRC IX <sup>4</sup>	IFM <sup>5</sup> 2005/01	GIMEMA <sup>6</sup>
Leczenie	TD vs D 4 cykle	TD vs VAD 4 mieś	TD vs VAD 3 cykle	CTD vs CVAD	VD vs VAD 4 cykle	VTD vs TD 3 cykle
Liczba leczonych chorych	201	200	402	251	482	256
Wyniki przed ASCT,% CR	4 vs 0	10 vs 8	4 vs 2	20 vs 12	CR + nCR 21 vs 8	CR + nCR 36 vs 9
> VGPR	-	19 vs 14	33 vs 15	38 vs 26	47 vs 19	60 vs 27
> PR	69 vs 52	76 vs 52	72 vs 54	96 vs 83	80 vs 63	93 vs 80
CR + nCR u chorych z del13					26 vs 9	43 vs 4
Wyniki po ASCT, % CR	-	-	16 vs 11	58 vs 41		
CR + nCR					35 vs 24	57 vs 28
> VGPR	-	-	49 vs 32	67 vs 43	62 vs 42	77 vs 54
> PR	-	-	79 vs 76	99 vs 96		
Zakrzepy i zatory	17 vs 3	15 vs 2	8 vs 4*			
Neuropatia obwodowa 3 stopień, %					6	7

Objaśnienia skrótów: D, deksametazon; TD, talidomid + deksametazon; VAD, winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon; CTD, cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; CVAD, cyklofosfamid + VAD; VD, bortezomib + deksametazon; VTD, bortezomib + talidomid + deksametazon; CR, całkowita odpowiedź; nCR, prawie całkowita odpowiedź; VGPR, bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR, częściowa odpowiedź; mieś, miesiące; ASCT, przeszczepienie autologicznych koórek hematopoetycznych.

W kilku małych badaniach II fazy obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi pod wpływem leczenia indukującego kombinacją leków bortezomib, doksorubicyna, deksametazon (PAD) [8, 9] nawet w przypadkach choroby odpornej na VAD i CTD [10, 11]. Wstępne wyniki uzyskane z analizy 150 spośród zrandomizowanych 833 chorych w wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu III fazy wykazują, że PAD indukuje znamienne więcej odpowiedzi niż VAD (> PR 80% vs 64%; >VGPR 41% vs 17%) co obserwowane jest także po ASCT (>PR92% vs 77%) [12].

Wstępne doświadczenia z lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem wykazały ogólny odsetek odpowiedzi 91% w tym CR/VGPR 56% [13]. Randomizowane badanie III fazy ECOG E4A04 porównujące skuteczność lenalidomidu stosowanego albo z wysokimi, albo z niskimi dawkami deksametazonu (40 mg tylko w dniach 1,8,15,22, 28-dniowego cyklu) u chorych do 65 r.ż. ze świeżo rozpoznany szpiczakiem wykazały CR/VGPR 42%, lepszy czas przeżycia i mniejsze objawy uboczne w tej ostatniej grupie [14] (Tabela 2).

W badaniu II fazy przeprowadzonym w Mayo Clinic obejmującym 53 chorych leczonych lenalidomidem, deksametazonem w niskich dawkach i cyklofosfamidem podawanym w dawce 300 mg w dni 1, 8, 15, 28-dniowego cyklu odpowiedź uzyskano w 83% w tym CR 2% i VGPR 38% [15].

W badaniu I/II fazy obejmującym 68 chorych otrzymujących leczenie skojarzone lenalidomidem, bortezomibem i deksametazonem stwierdzono podobną odpowiedź niezależnie od obecności lub nieobecności delecji chromosomu 13 lub translokacji 4;14 i stadium choroby określonym wg. ISS. Odpowiedź >PR wahała się od 86% do 100% a > VGPR od 57% do 78%. Mobilizacja komórek macierzystych była skuteczna u prawie wszystkich chorych a przebieg przeszczepowy zwykły [16]. Ta ostatnia obserwacja jest istotna w świetle doniesień podnoszących możliwość wpływu lenalidomidu na mobilizację komórek macierzystych [17, 18].

W trakcie realizacji jest wielośrodkowe, randomizowane 3 ramienne badanie I/II fazy (EVOLUTION study) porównujące skuteczność skojarzonego leczenia bortezomibem, deksametazonem, cyklofosfamidem i lenalidomidem (VDCR) w stosunku do bortezomibu, deksametazonu i cyklofosfamidu (VDC) oraz bortezomibu, deksametazonu i lenalidomidu (VDR). Dotychczasowe obserwacje obejmujące 26 chorych wskazują, że schemat VDCR jest dobrze tolerowany i wysoce aktywny u chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem a wstępne odsetki odpowiedzi wynoszą >PR 100%, >VGPR 68%, CR/nCR 32%, CR stringent/CR 28%, sCR 20%. U 9 chorych wykonano ASCT [19].

Badanie II fazy oceniające skuteczność sekwencyjnego stosowania 3 cykli leczenia skojarzonego bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (VCD), a następnie 3 cykli skojarzonego leczenia bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTD) obejmujące 44 chorych (ocenianych 30) wykazało dobrą tolerancję obu komponent leczenia, wysoki odsetek odpowiedzi (>PR w 90%, w tym CR/VGPR 60%, CR 33%) możliwość pomyślnej mobilizacji komórek macierzystych ze zwykłym przebiegiem transplantacyjnym [20].

**Tabela 2.** Nowe leki w leczeniu pierwszej linii u chorych na szpiczaka plazmocytoowego u których nie jest planowane wysokodawkowe leczenie z autotransplantacją: wyniki randomizowanych badań  
**Table 2.** Novel agents in front – line therapy for elderly patients: results of randomized studies

Badanie	GIMEMA <sup>21</sup>	IFM 99-06 <sup>22</sup>	IFM 01-01 <sup>23</sup>	Nordyckie <sup>24</sup>	HOVON49 <sup>25</sup>	VISTA <sup>26</sup>	ECOG <sup>14</sup> E4A03
Leczenie Czas planowanego leczenia	MPT vs MP 6 mieś. + T do nawrotu w ramieniu MPT	MPT vs MP 18 mies.	MPT vs MP	MPTvsMP	MPTvsMP 8 mieś. + T do nawrotu w ramieniu MPT	MPVvsMP 54 tyg.	RDvsRd
Mediana trwania leczenia	8 mieś. (T)	11 mieś. (T)				46 tyg. (V)	4 v 6 mies
Liczba Leczonych chorych	129/126	125/196	113/116	182/175	165/168	344/338	445
Odpowiedź na leczenie, %							
CR	15.5 vs 2.5	13 vs 2	7 vs 1	13 vs 4	2 vs 2	35 vs 5	4 vs 2
> VGPR	36.5 vs 11	47 vs 7			28 vs 8	45 vs 10	52 vs 42
> PR	76 vs 47.6	76 vs 35	61 vs 31	57 vs 40	66 vs 47	82 vs 50	82 vs 71
2-letni czas wolny od progresji, %	54 vs 26	65 vs 35			32 vs 12	45 vs 25	40 vs 40
Czas wolny od progresji (mieś)		27,5 vs 17,8	24,1 vs 19	16 vs 14	13 vs 10	24 vs 16,6	
Całkowite Przeżycie (mieś)	80% vs 64% (3 lata)	51.6 vs 33.2	45,3 vs 27,7	29 vs 33	37 vs 30 p= 0,16	82%vs69% (2 lata)	67%vs82% (2 lata)
Zakrzepy + zatory, %	12 vs 2	12 vs 4				1 vs 1	25 vs 9
Neuropatia odwodowa, 3 stopnia, %	8 vs 1	6 vs 9				13 vs 0	2 vs 1
Toksyczność 2, 3 i 4 stopnia					88 vs 60		

Objaśnienia skrótów: MP, melfalan + prednison; MPT, MP + talidomid; MPV, MP + bortezomib; RD, lenalidomid + wysokie dawki deksametazonu; Rd, lenalidomid + niskie dawki deksametazonu; T, talidomid, V, bortezomib; CR- całkowita odpowiedź; VGPR, bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR, częściowa odpowiedź; mieś, miesiące; tyg, tygodnie

**Leczenie pierwszej linii z zastosowaniem – talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu u chorych, u których nie jest planowane wysoko-dawkowe leczenie z ASCT**

Wyniki randomizowanych badań porównujących u osób starszych > 65 r.ż. skuteczność nowych leków stosowanych łącznie z melfalanem i prednizonem w stosunku do samego melfalanu z prednizonem (MP) zestawiono w tabeli 2 [21–26].

W opublikowanych dwóch randomizowanych badaniach – włoskim i francuskim – porównujących MP i MP plus talidomid (MPT) leczenie wg MPT okazało się być bardziej skuteczne od MP pod względem odsetka odpowiedzi, CR lub CR/VGPR i czasu wolnego od progresji [21, 22]. W badaniu francuskim także czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy w ramieniu MPT, czego nie zaobserwowano w badaniu włoskim. Podobne wyniki uzyskano u chorych powyżej 75 roku życia [23].

W holenderskim randomizowanym badaniu III fazy HOVON 49 [25] czas do wystąpienia odpowiedzi, odsetek odpowiedzi i jej jakość oraz przeżycie wolne od progresji były znacznie korzystniejsze u chorych leczonych MPT. W tym jednak badaniu nie potwierdzono pozytywnego wpływu talidomidu na całkowite przeżycie natomiast obserwowano jego znamienny wpływ na toksyczność leczenia, zwłaszcza neurotoksyczność.

Badania grupy nordyckiej [24] nie wykazały korzystnej przewagi MPT nad MP.

Należy zauważyć, że dotychczasowe badania są dość różnorodne pod względem stosowanej dawki talidomidu i czasu leczenia i że konieczne są dalsze badania celem określenia optymalnej dawki talidomidu, liczby cykli leczenia i potrzeby leczenia podtrzymującego jednym lekiem – talidomidem. W chwili obecnej wydaje się, że decydując się na stosowanie MPT dawka talidomidu 100 mg dziennie mogłaby być dawką właściwą dla osób powyżej 75 roku życia, można rozważać liczbę cykli MPT wahającą się od 6–9 i czas trwania leczenia do jednego roku, albo osiągnięcia fazy plateau.

Leczenie skojarzone bortezomibem z MP (MPV) było porównywane z MP w dużym randomizowanym, wielośrodowym badaniu III fazy VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy) [26]. To badanie wykazało, że MPV może dawać wysokie odsetki odpowiedzi CR i CR/VGPR (odpowiednio 35% i 45%). Czas do progresji wynosił 24 miesiące w grupie otrzymujących MPV, a 16,6 miesiące w grupie MP. Przy średnim czasie obserwacji 16,3 miesiące mediana całkowitego przeżycia była znamienne wyższa w grupie MPV. Najbardziej rozbieżne objawy toksyczne leczenia 3/4 stopnia między MPV i MP stanowiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (20% vs 6%), zmęczenie i astenia (15% vs 5%) i obwodowa neuropatia (14% vs 0%).

W prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy porównującym skuteczność bortezomibu, melfalanu, prednizonu i talidomidu (VMPT) w stosunku do bortezomibu, melfalanu i prednizonu (VMP) u 393 chorych w wieku powyżej 65 lat z noworozpoznanym szpiczakiem wykazano, że VMPT przewyższa VMP pod względem wywołania odpowiedzi (VGPR 55% vs 42%,  $p=0,02$ ; CR 31% vs 16% ( $p=0,003$ )). Przy średnim czasie obserwacji 13,6 miesiące 2-letni czas wolny od progresji był podobny (83% vs 77%;  $p=0,35$ ), różnił się tylko u chorych, którzy uzyskali CR (100% vs 79%;  $p=0,02$ ) natomiast 3-letnie całkowite przeżycie nie różniło się w obu grupach i wynosiło 89% dla leczonych VMPT i 88% dla leczonych VMP ( $p=0,96$ ) (Palumbo i wsp./ASH 2008 abstract 652).

Autorzy hiszpańscy porównywali skuteczność bortezomibu, melfalanu i prednizonu (VMP) w stosunku do bortezomibu, talidomidu i prednizonu (VTP) u 246 powyżej 65 roku życia nieleczonych chorych na szpiczaka i uzyskali wyniki sugerujące, że tali-

domid nie powinien być lekiem z wyboru do kojarzenia z bortezomibem (Mateos i wsp. ASH 2008, abstract 651).

Badanie I/II fazy obejmujące 54 chorych leczonych MP plus lenalidomid (MPR) wykazało, że przy maksymalnej tolerowanej dawce lenalidomidu 10 mg/dobę przez 1–21 dni, melfalanu 0,18 mg/kg i prednizonu 2 mg/kg przez 1–4 dni co 4–6 tygodni z następowym leczeniem podtrzymującym lenalidomidem 10 mg/dobę odpowiedź wynosiła 81% w tym VGPR 48%, CR 24%. Jednoroczne przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie wynosiły odpowiednio 92% i 100% [27]. Te wyniki stanowiły podstawę podjęcia realizowanego przez European Myeloma Network badania III fazy porównującego MP z MPR z albo bez leczenia podtrzymującego lenalidomidem.

### **Leczenie nawrotu szpiczaka z zastosowaniem talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu**

Przegląd badań II fazy z zastosowaniem talidomidu w monoterapii u 1269 chorych z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka plazmocytoowego wykazał odpowiedź u 29% [28]. Czas trwania odpowiedzi wynosi przeciętnie 6 miesięcy [29]. Talidomid przywraca wrażliwość komórek szpiczakowych na inne leki i wzmacnia przeciwszpiczakową aktywność deksametazonu. Około 40% chorych z oporną postacią szpiczaka leczonych talidomidem i deksametazonem osiąga przynajmniej częściową odpowiedź. Wyższy odsetek odpowiedzi (55–76%) opisywano przy łącznym stosowaniu talidomidu, deksametazonu i cyklofosfamidu (CTD) lub melfalanu (Garcia –Sanz i wsp. Leukemia 2004; 18: 856).

Skuteczność bortezomibu stosowanego w monoterapii najlepiej ilustruje międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy APEX porównujące skuteczność bortezomibu w stosunku do deksametazonu w leczeniu nawrotowego szpiczaka [30]. Badaniem objęto 669 chorych. Chorzy, którzy otrzymywali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia i u których nie zaobserwowano oporności na deksametazon, byli randomizowani do grup otrzymujących bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniach 1, 4, 8 i 11 co 3 tygodnie przez 8 cykli, a następnie przez 3 cykle w dniach 1, 8, 15 i 22 co 5 tygodni, bądź deksametazon 40 mg doustnie w dniach 1–4, 9–12 i 17–20 co 5 tygodni przez 4 cykle, a następnie przez 5 cykli w dniach 1–4 co 28 dni. Częstość odpowiedzi wynosiła 38% w przypadku bortezomibu i 18% w przypadku deksametazonu. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 8 miesięcy w grupie bortezomibu i 5, 6 miesięcy w grupie deksametazonu. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w grupach bortezomibu i deksametazonu wynosiła odpowiednio 6,22 miesięcy i 3,49 miesięcy. Przeżywalność roczna wynosiła 80% wśród chorych otrzymujących bortezomib i 66% wśród chorych leczonych deksametazonem. Podobne wyniki uzyskano we własnych badaniach [31, 32, 33].

Wykazany *in vitro* synergizm bortezomibu z innymi lekami jak doksorubicyna i melfalan uzasadniał podjęcie prób stosowania terapii skojarzonej. Bortezomib plus pegylowana doksorubicyna były porównywane z samym bortezomibem w badaniu III fazy obejmującym 646 chorych z nawrotową/oporną postacią szpiczaka. Mimo po-

dobnego odsetka odpowiedzi uzyskanego przy zastosowaniu obu terapii (44% vs 41%) z jedyną różnicą w odniesieniu do CR + VGPR (27% vs 19%) obserwowano znamienne korzyść w medianie czasu do progresji (9,3 vs 6,5 miesiące) i czasu całkowitego przeżycia ( $p < 0,05$ ) w ramieniu bortezomib + pegyelowana doksorubicyna [34].

W badaniach I/II fazy obejmujących kilkudziesięciu chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem skojarzone leczenie bortezomibem i melfalanem, a przy niepełnej odpowiedzi także z deksametazonem pozwalało na osiągnięcie odpowiedzi u około 60% w tym CR u ponad 20%. Bortezomib plus deksametazon/prednizon w połączeniu z cyklofosfamidem wykazywał podobnie wysoką skuteczność z odsetkiem odpowiedzi od 75% do 88%, w tym CR od 16% do 40% [35].

Skuteczność lenalidomidu w nawrotowym/opornym szpiczaku ilustrują najlepiej opublikowane dwa wielośrodkowe randomizowane badania III fazy europejskie i amerykańskie porównujące lenalidomid plus deksametazon w stosunku do samego deksametazonu u ponad 700 chorych z tą postacią szpiczaka [36, 37]. W obu badaniach w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem stwierdzono znamienne wyższy odsetek odpowiedzi ( $\geq$  PR średnio 60% vs 22%; CR 15% vs 2%) dłuższy czas do progresji choroby (mediana 11,1 vs 4,7 miesięcy) i dłuższy czas całkowitego przeżycia (mediana 35 vs 31 miesięcy). Odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem łącznie z deksametazonem był nieco mniejszy u chorych, którzy uprzednio byli leczeni talidomidem (53% vs 63%) i mediana czasu do progresji była także krótsza (8,5 vs 14,2 miesiące).

W badaniu autorów kanadyjskich wykazano, że lenalidomid z deksametazonem niweluje złe rokowanie związane z delecją chromosomu 13q i t(4;14) natomiast nie zmienia tego związanego z delecją 17p13 (38). W badaniu Mayo Clinic u chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem leczonych lenalidomidem i deksametazonem czas do progresji choroby był znamienne krótszy w grupie z cytogenetyką wysokiego ryzyka w stosunku do choroby ze standardowym ryzykiem (18,5 vs 37 miesięcy) natomiast czas całkowitego przeżycia był podobny w obu grupach ryzyka [39].

Leczenie skojarzone lenalidomidem, deksametazonem i antracyklinami dawało u chorych z nawrotową/oporną postacią szpiczaka odpowiedź u około 80% w tym CR u ponad 20%. Leczenie skojarzone lenalidomidem, cyklofosfamidem i deksametazonem indukowało odpowiedź w 65% przypadków [40]. W małym badaniu ( $n=17$ ) leczenie skojarzone lenalidomidem, deksametazonem i bewacizumabidem (inhibitorem VEGF-R) powodowało odpowiedź u 70% leczonych [41].

Opierając się na badaniach przedklinicznych, w których wykazano, że lenalidomid zwiększa efekt apoptotyczny bortezomibu przeprowadzono badanie I/II fazy z zastosowaniem lenalidomidu i bortezomibu łącznie z deksametazonem w przypadku niepełnej odpowiedzi u 64 chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem uzyskując odpowiedź u 79%, w tym CR/nCR/VGPR u 33% (Richardson i wsp. ASH 2007 abstract 187).

W badaniu II fazy czterolekowego skojarzonego leczenia lenalidomidem (10 mg dni 1–21), melfalanem (0,18 mg/kg dni 1–4) prednizonem (2 mg/kg dni 1–4) i talidomidem (50 lub 100 mg dni 1–28) stosowanego w 28 dniowych cyklach (RMPT) z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem 10 mg/dobę w dni 1–21, przeprowadzonym



u 44 chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem, po średnio dwóch cyklach uzyskano odpowiedź u 75,8% w tym VGPR u 30%. W grupie leczonej talidomidem w dawce 100 mg dziennie odsetki odpowiedzi były wyższe – PR 93,3% w tym VGPR 46%. Jednoroczne przeżycie wolne od progresji choroby wynosiło 48,6%, a jednoroczne przeżycie od rozpoczęcia tego leczenia wynosiło 90%. Trzeciego/czwartego stopnia neutropenię obserwowano u 66%, trombocytopenię u 36%, infekcje u 21% chorych. Profilaktyczne leczenie aspiryną zapobiegło wystąpieniu zakrzepicy żył głębokich [42].

Ostatnio pojawia się zainteresowanie bendamustyną w szpiczaku. Bendamustyna (SDX-105) jest związkiem chemioterapeutycznym posiadającym w swej cząsteczce zarówno fragment alkilujący podobny do tego, który znajduje się w cyklofosamidzie jak i pierścień purynowy podobny do kladrybiny. W niemieckim randomizowanym badaniu III fazy porównującym skuteczność bendamustyny z prednizonem w stosunku do melfalanu z prednizonem u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem wykazano, że bendamustyna z prednizonem wywołuje szybszą odpowiedź, czas do progresji choroby i czas trwania remisji są dłuższe, ale czas całkowitego przeżycia jest podobny jak u leczonych melfalanem i prednizonem [43].

### **Nowe cele i nowe eksperymentalne leki na tle patogenezy szpiczaka**

W patogenezie szpiczaka plazmocytoowego uwzględnia się udział translokacji t(4;14) i niektórych translokacji IgH wiodących do deregulacji cykliny D [44, 45]. Te zdarzenia molekularne odpowiedzialne za transformację nowotworową komórki plazmatycznej stanowią potencjalne cele terapeutyczne. Translokacja t(4;14) powoduje aktywację onkogennej kinazy tyrozynowej receptora FGFR3 z następową fosforylacją antyapoptotycznego szlaku sygnalizacyjnego STAT 3 [46]. Badania *in vitro* wykazały, że inhibitory kinazy tyrozynowej FGFR3 takie jak CHIR-258/TKI 258 [47, 48] lub AB1010 [49] hamują autofosforylację FGFR3 w komórkach z translokacją, dając w wyniku zahamowanie wzrostu komórkowego i apoptozę. Wstępne dane kliniczne wskazują na ograniczoną aktywność tych inhibitorów jako pojedynczego leku i większą w skojarzeniu z innymi lekami w tym z bortezomibem [50].

Innym aspektem patogenezy szpiczaka plazmocytoowego mającym ważne implikacje dla interwencji leczniczych jest interakcja między komórką nowotworową i mikrośrodowiskiem szpiku, pobudzająca wzrost i proliferację komórki szpiczakowej. Adhezja komórek szpiczakowych do podścieliska szpiku wywołuje fenotyp oporności lekowej komórki plazmatycznej, indukuje również transkrypcję i sekrecję cytokin (TNF $\alpha$ , IL-6, IGF-1, SDF1 $\alpha$ , VEGF), zarówno przez komórki plazmatyczne jak i komórki zrębu szpiku, co w wyniku ich interakcji z ich odpowiednimi receptorami będzie uruchamiać szlaki sygnalizacyjne (takie szlaki jak RAF/MEK/MAPK, P13K/AKT i JAK/STAT), które pobudzają proliferację komórkową i zapobiegają apoptozie. W zakresie tego obszaru patogenezy wiele leków jest już we wczesnych fazach badań klinicznych. Receptory obecne na komórkach plazmatycznych mogą być celem dla specyficznych leków albo przeciwciał monoklonalnych. Te obejmują receptory śmierci

(takie jak DR 4-6 i FAS); receptory kinazy tyrozynowej, VEGF-R [41], TACI, IL-6R [51, 52], IGF-1R [53, 54] albo antygeny CD56 [55], CD40 lub CS1. CS1 jest glikoproteiną o dużej i jednolitej ekspresji na powierzchni komórki szpiczakowej przeciw, której humanizowane monoklonalne przeciwciało elotuzumab pozostaje w fazie I badań klinicznych [56].

Wiele badań klinicznych jest przeprowadzanych z zastosowaniem inhibitorów skierowanych, na szlaki sygnalizacyjne w tym inhibitorów transferazy farnezylowej (Tipifarnib) [57], RAF (RAF 265), STAT 3 (Atiprimod), mTOR (RAD001) lub AKT (Perifosine [58, 59, 60]). Perifosina jest nowym modulatorem przewodzenia sygnałów wpływającym na wiele szlaków w tym hamującą na AKT i aktywującą na JNK. Badania I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia bortezomibem, perifosiną z lub bez deksametazonu u 76 ciężko przeleczonych licznymi lekami w tym talidomidem, lenalidomidem, ASCT (średnio 6 linii) chorych z nawrotem szpiczaka po leczeniu bortezomibem lub opornych na bortezomib, wykazały odpowiedź u 37% (CR3%, PR 11%, MR 23%). Mediana czasu do progresji choroby u chorych reagujących na to skojarzone leczenie, a uprzednio opornych na bortezomib wynosiła 9,25 miesięcy [61]. Planowana jest kolejna faza badania randomizowanego.

Prowadzone są badania kliniczne II fazy z zastosowaniem w szpiczaku inhibitora wielu kinaz BAY-73-4506, który jest mocnym inhibitorem angiogenezy VEGFR1-3, PDGFR $\beta$  jak i onkogennych kinaz cKIT, REF, FGFR, Raf [62].

Warto wspomnieć o trwających badaniach klinicznych II fazy oceniających skuteczność przeciwciała monoklonalnego anty-IL-6 CNTO 328 stosowanego łącznie z bortezomibem u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem [52].

Leki, które mogą interferować z interakcjami między komórką plazmatyczną i mikrośrodowiskiem szpiku obejmują nie tylko bortezomib, talidomid i lenalidomid, ale także nowe pozostające w fazie badań eksperymentalnych takie jak nowe inhibitory proteasomów – NPI – 0052 [63] i PR-171 (carfilzomib) [64, 65], inhibitory deacetylazy histonów [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72], inhibitory białka szoku termicznego – 90 (Hsp-90) [73, 74] i nowe leki immunomodulujące – CC4047 [75].

Acetylacja histonów moduluje ekspresję genów, różnicowanie i przeżycie komórek. Jest ona regulowana przez acetylotransferazy histonów i deacetylazy histonów. Oparte na kwasie hydroksamowym związki chemiczne, takie jak SAHA (vorinostat) są inhibitorami deacetylazy histonów. Vorinostat indukuje zatrzymanie wzrostu i apoptozę w szpiczakowych liniach komórkowych i komórkach szpiczakowych chorych nawet tych u których obserwowano oporność na deksametazon oraz chemioterapię konwencjonalną. W wielu badaniach *in vitro* i modelach mysich stwierdzono synergistyczne działanie bortezomibu i vorinostatu. W badaniach klinicznych I lub II fazy w nawrotowym/opornym szpiczaku oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów deacetylazy histonów stosowanych zarówno w monoterapii i dotyczyły one vorinostatu [66], ITF 2357 [69], panobinostatu (LBH 589) [71] jak i leczenia skojarzonego bortezomibem i vorinostatem [68, 70], romidepsinem [67] lub panobinostatem [72]. W dwóch badaniach I fazy obejmujących 58 chorych wykazano, że leczenie skojarzone bortezo-

mibem i vorinostatem (Zolinza) jest skuteczne w szpiczaku i wywołuje odpowiedzi u niektórych chorych uprzednio już leczonych bortezomibem [68, 70].

Hsp-90 ułatwia wewnątrzkomórkowe przemieszczanie, dojrzewanie konformacyjne i fałdowanie trójwymiarowe wymagane dla prawidłowej czynności białka. Inhibitory Hsp-90 indukują apoptozę szpiczakowych linii komórkowych i komórek szpiczakowych chorych opornych na deksametazon, antracykliny, talidomid, lenalidomid i bortezomib. Bortezomib indukuje Hsp-90 w komórkach szpiczaka, ale blokowanie tej odpowiedzi przez inhibitory Hsp-90 nasila wywołaną przez bortezomib apoptozę komórki. Wieloośrodkowe badanie kliniczne I fazy z zastosowaniem leczenia skojarzonego bortezomibem i inhibitorem, Hsp – 90- tanespimycyną (KOS-953) u chorych z nawrotową oporną postacią szpiczaka wykazało skuteczność zachęcającą do kontynuacji dalszych faz badań [73, 74].

W Mayo Clinic przeprowadzono badanie II fazy oceniające skuteczność pomalidomidu (CC4047) stosowanego łącznie z deksametazonem u 37 chorych z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka. Odpowiedź uzyskano u 62% leczonych (VGPR 24%, PR 38%) w tym u 29% z chorobą oporną na lenalidomid [75].

### **Wysokodawkowe leczenie z ASCT w erze nowych leków**

W następstwie wyników dwóch randomizowanych badań [76, 77] wykazujących większą skuteczność wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą ASCT niż chemioterapii w konwencjonalnych dawkach ten sposób leczenia indukcyjnego stał się postępowaniem standardowym u młodszych chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Leczenie intensywne z ASCT bez zastosowania talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu pozwala osiągać CR w 20%–30%, a CR/VGPR w 35%–45% leczonych z medianą czasu wolnego od progresji choroby 25–30 miesięcy. Dalsza intensyfikacja leczenia z podwójną ASCT zwiększa odpowiedzi CR do 30%–45%, CR/VGPR do 45%–55% z medianą czasu wolnego od progresji choroby powyżej 30 miesięcy [76, 77, 78]. Nowe leki stosowane bez ASCT – MPT, MPV – pozwalają na uzyskiwanie CR/VGPR u 35%–45% leczonych co jest porównywalne z osiąganymi przy zastosowaniu pojedynczej ASCT [21, 22, 26]. Nowe leki poprawiły też odpowiedzi do 60%-80% u chorych poddawanych ASCT [5, 6]. Czas wolny od progresji choroby jest podobny (24–30 miesięcy) przy zastosowaniu nowych leków bez ASCT i ASCT bez nowych leków [21, 22, 26, 76, 77]. Jak wykazano to w aktualnym opracowaniu przeglądowym skojarzone leczenie nowymi lekami pozwala na uzyskiwanie bardzo dobrych odpowiedzi CR/VGPR w dużym odsetku chorych jednak w chwili obecnej nie można określić czy przełoży się to na wydłużenie czasu wolnego od progresji i całkowite przeżycie. Nadal też pozostają bez odpowiedzi pytania czy te udoskonalone, z nowymi lekami, schematy indukcyjne ograniczą potrzebę tandemowej ASCT, albo czy osiągnięcie CR wyeliminuje konieczność wykonywania ASCT we frontowej linii leczenia – jest to istotne gdyż leczenie ratunkowe włączające ASCT w nawrocie choroby mogłoby być skuteczniejsze u otrzymujących nie intensywne schematy indukcyjne. Aby móc odpowiedzieć

na te pytania konieczne są randomizowane badania porównujące nowe leki versus nowe leki plus ASCT [79]. Taki cel ma badanie IFM/DFCI 2009.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, i wsp. 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**: 431-436.
2. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, i wsp. Superiority of Thalidomide and Dexamethasone over Vincristine-Doxorubicine-Dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; **106**: 35-39.
3. Lokhorst HM, Schidt-Wolf I, Sonneveld P, i wsp. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial remission rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; **93**: 124-127.
4. Morgan GJ, Davies FE, Owen RG. Thalidomide combinations improves response rate: results of the MRC IX study. *Blood* 2007; **110**:1051a (abstract 3593).
5. Harouseau JL, Mathiot C, Attal M, i wsp. Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: updated results of the IFM 2005/01 trial. *Blood* 2007; **110**: 139a (abstract 450).
6. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, i wsp. Bortezomib – thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem cell transplantation in newly diagnosed myeloma. *Blood* 2007; **110**: 30A (abstract 73).
7. Macro M, Divine M, Uzunban Y, i wsp. Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial. *Blood* 2006; **108**: 22a (abstract 57).
8. Oakervee R, Popat R, Curry N, i wsp. PAD combination (PS341, Doxorubicin and Dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; **129**: 776-783.
9. Popat R, Oakervee H, Hallam S, i wsp. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long term follow-up. *Br J Haematol* 2008; **141**: 512-516.
10. Kraj M, Poglód R, Szpila T, Warzocha K. The efficacy and safety of PAD regimen (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) in the treatment of plasma cell leukemia. 1. *Haematologica* 2008; **93** (s1): 263. 2. *Nowotwory Journal of Oncology* 2009 (w druku).
11. Kraj M, Warzocha K, Poglód R, i wsp. Bortezomib alone and PAD regimen in multiple myeloma. IX Clinical Lymphoma and Myeloma – Abstract Book XIIth International Myeloma Workshop 26<sup>th</sup> February – 1<sup>st</sup> March 2009 Washington DC. 209; str. 3.
12. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, i wsp. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycine, dexamethasone (PAD) VS VAD as induction treatment prior to high dose melphalan in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; **112**: 243-244 (abstract 653).
13. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, i wsp. Long-term results of response to therapy, time to progression and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**: 1179-1184.
14. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, i wsp. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007; **110**. 31a (abstract 74).

15. Kumar S, Hayman S, Buadi F, i wsp. Phase II trial of lenalidomide (Revlimid™) with cyclophosphamide and dexamethasone (RCd) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2008; **112**: 40 (abstract 91).
16. Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, i wsp. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of a phase I/II study. *Blood* 2008; **112**: 41 (abstract 92).
17. Paripati H, Stewart AK, Cabou A, i wsp. Compromised stem-cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008; **22**: 1282-1284.
18. Mark T, Stern J, Furst JR, i wsp. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;**14**: 795-798.
19. Kumar S, Flinn JW, Noga SJ, i wsp. Safety and efficacy of novel combination therapy with bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: initial results from the phase I/II multicenter EVOLUTION study. *Blood* 2008; **112**: 41 (abstract 93).
20. Bensinger W, Jagannath S, Vescio R, i wsp. A phase II study of bortezomib (Velcade), cyclophosphamide (Cytosan), thalidomide (Thalomid) and dexamethasone as first – line therapy for multiple myeloma. *Blood* 2008;**112**: 42 (abstract 94).
21. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, i wsp. 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**: 825-831.
22. Facon T, Mary JY, Hulin C, i wsp. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; **370**: 1209-1218.
23. Hulin C, Facon T, Rodon P, i wsp. Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients  $\geq 75$  years with multiple myeloma compared with melphalan – prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. 1. *Blood* 2007; **110**: 31a (abstract 75). 2. *J Clin Oncol* 2009; May 18 [Epub ahead of print].
24. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, i wsp. Melphalan Prednisone-Thalidomide to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo controlled randomised phase 3 trial. *Blood* 2007; **110**: 32a (abstract 78).
25. Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y, i wsp. Melphalan + prednisone versus melphalan + prednisone + thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the Dutch Cooperative Group HOVON 49 study. *Blood* 2008; **112**: 241-242 (abstract 649).
26. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 906-917.
27. Palumbo A, Falco P, Corradini P, i wsp. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4459-4465.
28. Glasmacher A, Hahn C, Hoffman F, i wsp. A systematic review of phase –II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; **132**: 584-593.
29. Warzocha K, Kraj M, Poglód R, i wsp. Efficacy and safety of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2008; **65**: 771-774.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2487-2498.
31. Warzocha K, Kraj M, Poglód R, Sokołowska U. Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu (Velcade) w leczeniu nawrotowej i opornej postaci szpiczaka plazmocytoowego. *Nowotwory Journal of Oncology* 2007; **57**: 160-169.
32. Warzocha K, Kraj M, Poglód R, Kwaśniak B. Bortezomib in multiple myeloma: treatment and re-treatment. A single center experience. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2008; **65**: 753-756.

33. Kraj M, Poglód R, Szpila T, Warzocha K. Three remissions after bortezomib therapy in multiple myeloma patient with a ten-year survival. *Nowotwory Journal of Oncology* 2009; (w druku).
34. Orlowski RZ, 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.
35. Davies FE, Wu P, Jenner M, i wsp. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007; **92**: 1149-50.
36. 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.
37. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2133-2142.
38. Bahlis N, Song K, Trieu Y, i wsp. Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by del 13q and t(4;14) but not del 17p13 in multiple myeloma: results of the Canadian MM016 trial. *Blood* 2007; **110**: 1052A (abstract 3597).
39. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, i wsp. Survival in patients with newly diagnosed myeloma undergoing therapy with lenalidomide and dexamethasone: impact of high-risk cytogenetic risk status on outcome. *Blood* 2008; **112**: 42-43 (abstract 95).
40. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, i wsp. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; **137**: 268-269.
41. Raschko M, Markovina S, Miyamoto S, i wsp. Phase II trial of bevacizumab combined with low dose dexamethasone and lenalidomide (BEV/REV/DEX) for relapsed or refractory myeloma (MM). *Blood* 2007; **110**: 355a-356a (abstract 1173).
42. Palumbo A, Falco P, Sanpaolo G, i wsp. Combination of lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) in relapsed/refractory multiple myeloma – results of multicenter phase II clinical trial. *Blood* 2008; **112**: 321 (abstract 868).
43. Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, i wsp. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; **132**: 205-212.
44. Hideshima I, Bergsagel PL, Kuehl WM, i wsp. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; **104**: 607-618.
45. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, i wsp. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; **106**: 296-303.
46. Plowright EE, LZ, Bergsagel PL, i wsp. Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. *Blood* 2000; **95**: 992-998.
47. Trudel S, Li ZH, Wei E, i wsp. CHIR-258, a novel, multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of t(4;14) multiple myeloma. *Blood* 2005; **105**: 2941-2948.
48. Xin X, Abrams TJ, Hollenbach PW, i wsp. CHIR-258 is efficacious in a newly developed fibroblast growth factor receptor 3-expressing orthotopic multiple myeloma model in mice. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 4908-4915.
49. Arnull B, Gnez D, Leolona V, i wsp. FGFR3 tyrosine kinase inhibitor AB1010 as treatment of t(4;14) multiple myeloma. *Blood* 2007; **110**: 128a (abstract 413).
50. Bisping G, Wenning D, Kropff M, i wsp. Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4; 14) myeloma. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 520-531.
51. van Zaanen HC, Lokhorst HM, Aarden LA, i wsp. Chimaeric anti interleukin 6 monoclonal antibodies in the treatment of advanced multiple myeloma: a phase 1 dose-escalating study. *Br J Haematol* 1998; **102**: 783-790.

52. Rossi JF, Manges RF, Sutherland HJ, i wsp. Results of CNTO 328, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in combination with bortezomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. 2008; **112**: 320-321 (abstract 867).
53. Moreau P, Hulin C, Facon T, i wsp. Phase I study of AVE1642 Anti IGF-1R Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Multiple Myeloma. Blood 2007; **110**: 1166.
54. Lacy MQ, Alsina M, Roberts L, i wsp. Phase I Dose Escalation Study of the monoclonal antibody against the insulin like growth factor I receptor CP-751,871 in patients with multiple myeloma. Blood 2007; **110**: 355a (abstract 1171).
55. Chanan-Khan AA, Jagannath S, Munshi NC, i wsp. Phase I study of huN901-DM1 (BB-10901) in patients with relapsed and relapsed /refractory CD56-positive multiple myeloma. Blood 2007; **110**: 356a (abstract 1174).
56. Zonder JA, Singhal S, Bensinger W, i wsp. Phase I study of elotuzumab (HuLuc63) in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2008; **112**: 956 (abstract 2773).
57. Alsina M, Fonseca R, Wilson EF, i wsp. Farnesyltransferase inhibitor tipifarnib is well tolerated, induces stabilization of disease, and inhibits farnesylation and oncogenic/tumor survival pathways in patients with advanced multiple myeloma. Blood 2004; **103**: 3271-3277.
58. Richardson P, Jakubowiak A, Wolf J, i wsp. Phase I/II report from a multicenter trial of perifosine (KRX-0401) + bortezomib in patients with relapsed or relapsed/ refractory multiple myeloma previously treated with bortezomib. Blood 2007; **110**: 354a-355a (abstract 1170).
59. Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, i wsp. Multi-center phase II study of perifosine (KRX-0401) alone and in combination with dexamethasone (dex) for patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): promising activity as combination therapy with manageable toxicity. Blood 2007; **110**: 353a (abstract 1164).
60. Jakubowiak A, Zimmerman I, Alsina M, i wsp. A Multiple myeloma research consortium (MMRC) multicenter phase I trial of perifosine (KRX-0401) in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed /refractory multiple myeloma (MM): updated results. Blood 2007; **110**: 354a (abstract 1169).
61. Richardson P, Wolf J, Jakubowiak A, i wsp. Phase I/II results of a multicenter trial of perifosine (KRX-0401) + bortezomib in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma who were previously relapsed from or refractory to bortezomib. Blood 2008; **112**: 321-322 (abstract 870).
62. Breitkreutz I, Raab MS, Christensen O, i wsp. The novel, orally available multi-kinase inhibitor BAY-73-4506 in multiple myeloma. Blood 2008; **112**: 954 (abstract 2766).
63. Richardson P, Hofmeister CC, Zimmerman TM, i wsp. Phase 1 clinical trial of NPI-0052, a novel proteasome inhibitor in patients with multiple myeloma. Blood 2008; **112**: 955 (abstract 2770).
64. Jagannath S, Vij R, Stewart K, i wsp. Initial results of PX-171-003, an open-label, single arm, phase II study of carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2008; **112**: 319 (abstract 864).
65. Vij R, Wang M, Orłowski R, i wsp. Initial results of PX-171-004, an open – label, single arm, phase II study of carfilzomib in patients with relapsed myeloma. Blood 2008; **112**: 320 (abstract 865).
66. Richardson PG, Mitsiades CS, Colson K, i wsp. Final results of a phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma. Blood 2007; **110**: 357a (abstract 1179).
67. Prince M, Quach H, Neeson P, i wsp. Safety and efficacy of the combination of bortezomib with the deacetylase inhibitor romidepsin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Preliminary results of a phase I trial. Blood 2007; **110**: 353a-354a (abstract 1167).
68. Badros S, Philip S, Niesvizky R, i wsp. Phase I trial of vorinostat plus bortezomib in relapsed and refractory multiple myeloma patients. Haematologica 2008; **93** Suppl 1: 258 (abstract 642).
69. Galli M, Salmoiraghi S, Golay J, i wsp. A phase II multiple dose clinical trial of histone deacetylase inhibitor ITF2357 in patients with relapsed or progressive multiple myeloma: preliminary results. Blood 2007; **110**: 356a (abstract 1175).

70. Weber DM, Jagannath S, Mazumder A, i wsp. Phase I trial of oral vorinostat in combination with bortezomib in advanced multiple myeloma. *Haematologica* 2008; **93** Suppl.1: 257 (abstract 640).
71. Wolf JL, Siegel D, Matous J, i wsp. A phase II study of oral panobinostat (LBH589) in adult patients with advanced refractory multiple myeloma. *Blood* 2008; **112**: 957 (abstract 2774).
72. Siegel D, Sezer O, San Miguel JF, 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**: 960 (abstract 2781).
73. Richardson PG, Chanan –Khan AA, Lonial S, i wsp. A multicenter phase 1 clinical trial of tanespimycin (KOS-953) + bortezomib (BZ): encouraging activity and manageable toxicity in heavily pre-treated patients with relapsed refractory multiple myeloma (MM). *Blood* 2006; **108**: 124a (abstract 406).
74. Richardson PG, Chanan –Khan A, Lonial S, i wsp. Tanespimycin (T) + bortezomib (BZ) in multiple myeloma (MM): confirmation of the recommended dose using a novel formulation. *Blood* 2007; **110**: 353a (abstract 1165).
75. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, i wsp. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone is highly effective therapy in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2008; **112**: 320 (abstract 866).
76. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, i wsp. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1844-1845.
77. Child JA, Morgan GJ, Davies F, i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem –cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1875-1883.
78. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, i wsp. Prospective randomized study of single compared with double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2434-2441.
79. Bensinger W. Stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 480-492.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

**Adres do korespondencji:**

Prof. Maria Kraj  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Indiry Gandhi 14  
02-776 Warszawa  
e-mail: mkraj@ihit.waw.pl