

Leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek

Immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma patients with renal failure

Grzegorz Charliński¹, Grzegorz Ostrowski², Elżbieta Wiater¹

STRESZCZENIE

Niewydolność nerek (NN) stwierdzana jest u 50% chorych na szpiczaka plazmocytozowego (SzP) i zazwyczaj jest wykładnikiem dużej masy guza, bardziej agresywnego przebiegu choroby, a także pogarsza jakość życia, sprzyja rozwojowi powikłań i zwiększa ryzyko zgonu. Chorzy na SzP z ciężką NN stanowią poważny problem terapeutyczny z powodu użytkowania gorszych wyników leczenia. Wprowadzenie do terapii SzP bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu spowodowało wydłużenie przeżywalności chorych, w tym chorych z NN. W artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tych leków u chorych na SzP z NN. W grupie chorych na SzP z NN bortezomib może być stosowany w pełnej dawce podobnie jak talidomid, natomiast lenalidomid wymaga redukcji dawki u chorych z umiarkowaną i ciężką NN. „Nowe” leki nie tylko powodują poprawę wyników leczenia chorych na SzP z NN, ale także mogą powodować normalizację parametrów nerkowych.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozowy, niewydolność nerek, leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów, leczenie

ABSTRACT

While renal impairment is present in 50% of multiple myeloma patients at some point in their disease course, it is associated with higher tumor burden, more aggressive disease, diminished quality of life, development of complications and increased mortality. Patients presenting severe renal impairment represent a greater therapeutic challenge and generally have poorer outcome. Bortezomib, thalidomide, and lenalidomide have substantially improved survival of MM patients including patients with renal insufficiency. We review efficacy and safety of these agents in patients with renal impairment. Bortezomib can be administered at the full approved dose and schedule in renally impaired patients; similarly, no dose reductions are required with thalidomide. Lenalidomide pharmacokinetics is affected due to its renal route of excretion; dose adjustments are recommended for moderate/severe impairment. Substantial evidence has emerged demonstrating these novel agents improve outcomes of patients with renal impairment, including impairment reversal.

Key words: multiple myeloma, renal failure, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, treatment

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2b): 173–186

Otrzymano: 26.04.2012
Zaakceptowano: 13.06.2012

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. Wiesław Wiktor Jędrzejczak
² Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Grzegorz Charliński
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego Warszawskiego
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: gcharlinski@wum.edu.pl

Wstęp

Szpiczak plazmocytozowy (SzP) jest to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się wytwarzaniem nadmiernych ilości białka monoklonalnego (M) przez klon plazmocytozów. Częstość zachorowania na SzP wynosi 4–5 nowych przypadków na 100 000 osób rocznie, z tym że ryzyko zachorowania zwiększa się

z wiekiem [1]. Pomiędzy 40.–49. r.ż. ryzyko to wynosi 1:100 000 osób w ciągu roku, natomiast w wieku powyżej 80. r.ż. wzrasta niemalże 50-krotnie i wynosi 49 nowych przypadków na 100 000 na rok [2]. Rozpoznanie objawowego SzP opiera się na stwierdzeniu co najmniej trzech objawów, do których należą: nacieki klonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym

($\geq 10\%$ utkania szpiku kostnego), obecność białka M w surowicy/moczu i obecność jednego z objawów uszkodzenia narządowego określanego akronimem CRAB (*Calcium, Renal, Anemia, Bone*). Litera R (*Renal*) oznacza niewydolność nerek (NN), która definiowana jest obecnie jako stężenie kreatyniny w surowicy (*serum Creatinine*; sCr) $>1,73$ mmol/l (>2 mg/dl) [3]. Niewydolność nerek stwierdzana jest u 15–50% chorych na SzP [4]. U około 30% chorych sCr wynosi 1,5–2,5 mg/dl, a u kolejnych 20% jest większe od 2,5 mg/dl. Z powodu NN 1–13% chorych na SzP wymaga leczenia nerkozastępczego [5]. Szczególną postacią SzP jest choroba łańcuchów lekkich, w której NN jest stwierdzana u około 90% chorych [5]. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nowotworową, która dotyczy głównie starszych osób, a mediana wieku chorych w chwili rozpoznania SzP wynosi niemalże 70 lat [6]. Jest to o tyle istotne, że u starszych ludzi dochodzi do fizjologicznego, poniekąd, postępującego upośledzenia funkcji nerek w porównaniu z ludźmi młodymi. Największy współczynnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*; GFR) stwierdzany jest pomiędzy 20. a 30. r.ż. i wynosi około 120 ml/min/1,73 m². Z wiekiem GFR ulega stopniowemu zmniejszeniu, aby w siódmej dekadzie życia wynosić około 70 ml/min/1,73 m², czyli stanowi wówczas połowę GFR stwierdzanego pomiędzy 2. i 3. dekadą życia [7]. W badaniu NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) przewlekłą chorobę nerek (PChN) i jej postać schyłkową (schyłkowa niewydolność nerek – SNN) stwierdzono u ponad 11% populacji amerykańskiej [8]. Natomiast na podstawie badania POLNEF 2004, wykonanego przez gdański ośrodek nefrologiczny, GFR poniżej 60 ml/min stwierdzono u 9%, zaś albuminurię u 12% badanych chorych. Uzyskane wyniki odzwierciedlają w przybliżeniu częstość występowania PChN w polskiej populacji [9]. Poza wiekiem na pogorszenie wydolności nerek ma wpływ obecność chorób współistniejących, w tym przede wszystkim cukrzyca i nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo, sCr może ulegać zmianie w zależności od wieku chorego, płci i masy mięśniowej [10].

Szpiczak plazmocytowy jest najczęstszym nowotworem powodującym rozwój SNN i pierwszym nowotworem złośliwym, w przebiegu którego rozwijająca się ostra NN (ONN) była wskazaniem do leczenia nerkozastępczego. Według danych EDTA-ERA (*European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*) obejmujących lata 1985–2005, u 1,5% chorych, u których stwierdzono SNN, rozpoznano SzP [11]. U około połowy chorych na SzP dochodzi do rozwoju ciężkiej ONN (sCr >7 mg/dl) w przebiegu różnych zdarzeń klinicznych, do których należą przede wszystkim odwodnienie, zakażenie, hiperkalcemia, nefropatia pokontrastowa (po wykonaniu badań tomografii komputerowej z podaniem kontra-

stu) lub leczenie zespołów bólowych niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [12]. Biorąc pod uwagę częstość nowych zachorowań na SzP w Polsce (około 1500 nowych przypadków na rok), należy przyjąć, że w ciągu roku około 150 nowych chorych na SzP będzie wymagało czasowego lub przewlekłego leczenia nerkozastępczego [13]. Niewydolność nerek, ale przede wszystkim leczenie nerkozastępcze, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym mającym wpływ na skrócenie całkowitego czasu przeżywalności (*overall survival*; OS) chorych na SzP. Ryzyko wczesnego zgonu chorych na SzP leczonych nerkozastępczo jest istotnie statystycznie większe w porównaniu z chorymi leczonymi nerkozastępczo z innych powodów (58% vs 31%; $p<0,01$), a dwa lata przeżywa 42% chorych na SzP ze SNN, w porównaniu z 69% przeżywalnością dla całej grupy chorych na SNN ($p<0,01$) [5, 14]. W badaniu wykonanym przez Knudsen i wsp. stwierdzono, że czas przeżycia chorych na SzP wymagających leczenia nerkozastępczego, u których stosowano chemioterapię, wyniósł 3,5 miesiąca (mediana), w porównaniu z ponad pięcioletnim przeżyciem (mediana) chorych niewymagających leczenia nerkozastępczego [15]. Poza tym, że do rozwoju NN może dojść przed rozpoznaniem SzP, może ona także wystąpić na każdym etapie trwania choroby, w tym jako następstwo stosowanego leczenia. Przed erą leków immunomodulujących (*immunomodulatory drugs*; IMiD) i inhibitora proteasomu (IP) rozwój NN jako następstwa chemioterapii stwierdzano u 25–50% chorych [16]. Obecnie stosowana terapia u chorych na SzP w tym u chorych z NN oparta na IMiD i/lub IP prowadzi do poprawy funkcji nerek. Poza tym, ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury*; AKI), w zasadzie utożsamiane z ONN, w początkowym okresie może być odwracalne, stąd konieczność zastosowania wszelkich możliwych metod mogących ograniczyć liczbę chorych, u których dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia nerek i rozwoju SNN.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie aktualnych wyników badań klinicznych z zastosowaniem IMiD i IP w terapii chorych na SzP z NN, w tym chorych leczonych nerkozastępczo. Poza zestawieniem wyników badań klinicznych dokumentujących skuteczność IMiD i IP stosowanych w codziennej praktyce klinicznej (talidomid, lenalidomid i bortezomib), przedstawiono wyniki badań klinicznych najnowszych IMiD i IP (pomalidomid, karfilzomib i marizomib).

Etiopatogeneza rozwoju niewydolności nerek

Najistotniejszym czynnikiem etiopatogenetycznym rozwoju nefropatii szpiczakowej jest nadmierne wytwarzanie łańcuchów lekkich κ lub λ przez klonalne

plazmocyty. Białka te są filtrowane w kłębuszkach nerkowych, a następnie w znacznej części ulegają wchłanianiu zwrotnemu w postaci oligopeptydów i aminokwasów w cewkach proksymalnych nefronu. W przypadku zespołu nerczycowego, gdy białkomocz przekracza 3,5 g/dobę, rzeczywista utrata białek w ciągu doby przekracza 10,5–11 g (przy założeniu, że około 2/3 przesączanych białek są zwrotnie resorbowane w kanalikach nerkowych) [17]. Należy podkreślić, że dla rozwoju nefropatii szpiczakowej nasilenie białkomoczu ma znaczenie zarówno na poziomie filtracji kłębuszkowej (defekt błony filtrującej zależy od nasilenia białkomoczu, sam w sobie nasila tendencję do utraty białka i przyspiesza progresję nefropatii), jak i na poziomie kanalików nerkowych (zwiększenie zwrotnego wychwytu białek nasila obciążenie metaboliczne komórek cewek nerkowych, generuje deficyt tlenowy, upośledza zdolność regulacyjną, co prowadzi do ostrej martwicy cewek i do nieodwracalnych zmian śródmiąższowych w nerkach). Mamy tu bowiem do czynienia albo z typowym mechanizmem przewlekłego, postępującego upośledzenia funkcji nerek zależnym od zaburzeń hemodynamiki kłębuszkowej i procesów filtracyjnych oraz defektem błony filtracyjnej (pogłębiającym się w miarę nasilenia i czasu trwania białkomoczu), albo z dynamicznie przebiegającym AKI wynikającym ze zmian cewkowych i powstawaniem tzw. „nerki szpiczakowej”. Obydwa opisane mechanizmy mogą występować jednocześnie. Do rozwoju ONN dochodzi, gdy zdolności resorpcyjne komórek kanalików nerkowych (na skutek masywnej filtracji łańcuchów lekkich) zostaną przekroczone, a nadmiar niewchłoniętych zwrotnie białek wypełnia światło cewek. Łańcuchy lekkie mają skłonność do łączenia się z sekrecyjnym białkiem cewkowym Tamm-Horsfalla i tworzą typowe wałeczki szpiczakowe w dystalnych cewkach nerkowych. Są one zwykle bardzo duże, szczelnie wypełniają światło kanalika nerkowego i powodują lokalne zaburzenia w odpływie moczu. Mają też tendencję do wapnienia, czemu sprzyja kolejny, ważny z punktu widzenia etiopatogenezy nefropatii szpiczakowej element, którym jest hiperkalcemia [18]. Przebieg AKI z typową ostrą, tubulopatią zaporową jest zbliżony do innych postaci ONN z ostrą martwicą komórek cewek. Występuje tu indukowany przez mediatory zapalne – interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor*; TNF- α) – proces zapalny śródmiąższu nerki, z następowym włóknieniem i zanikiem cewek. Dopóki nefropatia polega tylko na zatkaniu światła cewek przez złogi białkowe, jest ona potencjalnie odwracalna, natomiast włóknienie śródmiąższu i zaniki cewkowe prowadzą do nieodwracalnej NN [19]. Jednocześnie należy podkreślić, że nawet znaczna utrata łańcuchów lekkich z moczem, sięgająca 8–9 g/dobę, nie prowadzi do rozwoju ciężkiej

ostrej nefropatii u każdego chorego na SzP. Różnice te prawdopodobnie zależą od ilości i rodzaju wytwarzanych łańcuchów lekkich i ich potencjału do, z jednej strony, forsowania bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych, z drugiej zaś strony, ich zdolności do tworzenia wałeczków powodujących ostrą tubulopatię, co w konsekwencji powoduje zmiany śródmiąższowe nerek. I tak na przykład, w amyloidzie łańcuchów lekkich (AL) złogi białkowe znajduje się głównie w kłębuszkach, w chorobie depozytywnej łańcuchów lekkich (*light chain deposition disease*; LCDD) linijnie wzdłuż błony podstawnej włóscinek kłębuszków, w zespole Fanconiego obserwuje się znaczną oporność łańcuchów lekkich na proteolizę, co sprzyja tworzeniu wewnątrzcewkowych wałeczków z ich następową kalcyfikacją prowadzącą do ostrej martwicy cewek. Tak zwana nerka szpiczakowa jest przyczyną niewydolności nerek aż u 90% chorych na SzP [20]. Współistnienie znacznego białkomoczu i hiperkalcemii, w skojarzeniu z często występującym u tych chorych odwodnieniem (element przednerkowej ONN) oraz działaniem nefrotoksycznych leków są istotnymi czynnikami powodującymi rozwój AKI, co prowadzi do zaburzeń w oddawaniu moczu (oliguria, anuria) [18]. Ostra NN pozostaje jednym z najwcześniejszych objawów SzP.

W nefropatii szpiczakowej istotne pozostaje rozróżnienie pomiędzy izolowanym białkomoczem i/lub zespołem nerczycowym, ONN oraz ONN współistniejącą z przewlekłą nefropatią o innej etiologii. W nefropatii szpiczakowej białkomocz ma nasilenie od umiarkowanego przez znaczny do nadmiernego (tj. przekraczającego próg zespołu nerczycowego). Charakterystyczne dla rozpoznania nefropatii szpiczakowej jest stwierdzenie obecności białka Bence-Jonesa w moczu współistniejącego z obecnością białka M w surowicy krwi czy stwierdzenie obecności łańcuchów lekkich κ lub λ . Dla przewidywania progresji nefropatii ma znaczenie określenie nasilenia białkomoczu. Podstawowym parametrem oceniającym funkcję nerek nadal pozostaje oznaczenie sCr i stężenia mocznika w surowicy. Badanie sCr ma ograniczone zastosowanie we wczesnych okresach PChN. Jej stężenie wzrasta, dopiero gdy około 60% nefronów ma upośledzoną funkcję, natomiast we wczesnych okresach PChN (I, II okres) pozostaje w granicach normy. Z kolei, stężenie mocznika w surowicy, oprócz stopnia wydolności nerek, w istotny sposób zależy także od nasilenia procesów katabolicznych oraz wydolności wątroby. Innym parametrem określającym wydolność nerek jest stężenie cystatyny C w surowicy. Zależy ono od liczby komórek jądrowych (nie od masy mięśniowej) oraz od filtracji kłębuszkowej. Jednak w początkowych okresach PChN stężenie cystatyny C długo pozostaje niskie, co zmniejsza jej przydatność diagnostyczną. Jeśli u chorego na SzP

wcześniej stwierdzano współistnienie innej nefropatii powodującej PChN, istotne jest określenie stopnia dotychczasowego uszkodzenia nerek. Zwykle używa się do tego GFR obliczanego według wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*) szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (*estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR), który zastępuje stosowany klirens kreatyniny (*creatinine clearance*; CrCl). Nefropatia szpiczakowa zwykle przebiega z AKI. Dlatego też należy podkreślić znacznie ograniczoną przydatność GFR w dynamicznym okresie AKI nakładającej się na PChN. Ze względu na szybko następujące zmiany w wydolności nerek, także GFR ulega dynamicznej zmianie. W związku z tym uważa się, że w ocenie klinicznej chorego i kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego istotniejsze są kryteria RIFLE (*Risk, Injury, Failure*,

Loss of function, End-stage renal failure), podobnie jak w typowej ONN. Są one oparte z jednej strony na sCr i GFR, a z drugiej strony na istotnym kryterium klinicznym, którym jest ilość wydalonego moczu. Klasyfikację ONN przedstawiono w tabeli I, natomiast podstawowy podział PChN wraz z fazą SNN przedstawiono w tabeli II. Z kolei, kryteria odpowiedzi nerkowej po leczeniu przeciwszpizczakowym zestawiono w tabeli III.

Leczenie systemowe chorych na SzP z NN

Do niedawna podstawowymi lekami stosowanymi w terapii SzP były leki alkilujące, a ich skuteczność zależała m.in. od funkcji nerek. Większą skuteczność leczenia stwierdzano u chorych na SzP z prawi-

Tabela I. Klasyfikacja RIFLE w ostrej niewydolności nerek (AKI)

Table I. RIFLE and AKI (Acute Renal Injury) criteria of acute kidney injury

RIFLE	AKI		Kryterium diurezy		
	Stadium	sCr/GFR	Stadium	sCr/GFR	
Kategorie ciężkości	Zagrożenie (Risk)	Zwiększenie sCr o $\geq 50\%$ lub zmniejszenie GFR o $> 25\%$	I	Zwiększenie sCr o $\geq 50\%$ lub $> 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg cc./h przez 6 h
	Uszkodzenie (Injury)	Zwiększenie sCr o $\geq 100\%$ lub zmniejszenie GFR o $> 50\%$	II	Zwiększenie sCr o $\geq 100\%$	$< 0,5$ ml/kg cc./h przez 12 h
	Niewydolność (Failure)	Zwiększenie sCr o $\geq 200\%$ lub zmniejszenie GFR o $> 75\%$	III	Zwiększenie sCr o $\geq 200\%$	$< 0,3$ ml/kg cc./h przez 24 h lub bezmocz przez 12 h
Kategorie rokownicze	Utrata czynności (Loss)	Całkowita utrata funkcji nerek utrzymująca się > 4 tygodnie	III	Leczenie nerkozastępcze	
	Schyłkowa choroba nerek (End-stage renal disease)	Schyłkowa niewydolność nerek utrzymująca się > 3 miesiące			
	AKI	Nagle (1–7 dni) i trwałe (> 24 h) ograniczenie funkcji nerek		Nagle pogorszenie funkcji nerek definiowane jest, jako stadium Ib	

AKI (*acute kidney injury*) ostra niewydolność nerek; GFR (*glomerular filtration rate*) współczynnik filtracji kłębuszkowej; sCr (*serum creatinine*) stężenie kreatyniny w surowicy

Tabela II. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek*

Table II. Classification of chronic renal disorders*

Okres	Opis	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥ 90
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	60–89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30–59
4	Duże zmniejszenie GFR	15–29
5	Niewydolność nerek	< 15 lub dializoterapia

*Stadium 4 jest definiowane, jako przedschyłkowa niewydolność nerek, a stadium 5 jako schyłkowa niewydolność nerek lub też niewydolność nerek u chorego dializowanego przewlekle
GFR (*glomerular filtration rate*) współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tabela III. Kryteria odpowiedzi nerkowej po leczeniu przeciwszpizczakowym

Table III. Criteria for the definition of renal response to antimyeloma therapy

Odpowiedź nerkowa	Wyjściowy eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Najlepszy CrCl Odpowiedź (ml/min)
CR nerkowa	< 50	≥ 60
PR nerkowa	< 15	30–59
MR nerkowa	< 15 15–29	15–29 30–59

CR (*complete response*) całkowita odpowiedź; CrCl (*creatinine clearance*) klirens kreatyniny; eGFR (*estimate glomerular filtration rate*) szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; MR (*minimal response*) minimalna odpowiedź; PR (*partial response*) częściowa odpowiedź

dłową funkcją nerek niż u chorych z upośledzeniem ich funkcji (60% vs 40%) [18]. Do konwencjonalnych cytostatyków, które nie wywierają niekorzystnego wpływu na funkcję nerek, należą winkrystyna stosowana w skojarzeniu z doksorubicyną i deksametazonem (VAD), cyklofosfamid (CTX) w skojarzeniu z deksametazonem (Dex) czy Dex stosowany pojedynczo. Do najbardziej skutecznych leków stosowanych w terapii chorych na SzP z NN należy wysoko dawkowany Dex.

Zastosowanie w 1. linii leczenia chorych na SzP protokołów chemioterapii opartych na wysokodawkowanym Dex prowadzi do uzyskania odpowiedzi nerkowej już po 1–1,5 miesiąca (mediana) leczenia. W latach 80. i 90. XX w. podstawowym protokołem chemioterapii stosowanym w leczeniu chorych na SzP, w którego skład wchodził wysokodawkowany Dex, był VAD. Po zastosowaniu tego protokołu leczenia odpowiedź nerkowa stwierdzana jest u 73% chorych na SzP z ONN [10]. Odsetek uzyskanych odpowiedzi nerkowych po leczeniu według protokołu VAD jest większy niż po leczeniu opartym na skojarzeniu leków alkilujących z kortykosteroidami w standardowych dawkach.

W badaniu wykonanym przez Kastritisa i wsp. porównano skuteczność leczenia chorych na SzP z NN leczonych według protokołu VAD lub VAD-podobnie, melfalanem lub wysokodawkowanym Dex z leczeniem wysokodawkowanym Dex stosowanym w skojarzeniu z Tal i/lub Bort. Mediana czasu do uniezależnienia się od dializoterapii u 8 z 10 badanych, dializowanych chorych na SzP wyniosła 1,9 miesiąca. Poprawę wydolności nerek stwierdzono u porównywalnego odsetka chorych niezależnie od stosowanego leczenia (69 vs 80%, $p=0,453$), ale czas do uzyskania poprawy funkcji nerek był istotnie statystycznie krótszy w grupie chorych leczonych wysokodawkowanym Dex w skojarzeniu z Tal i/lub Bort (0,8 vs 2 miesiące, $p=0,005$). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w OS pomiędzy chorymi, u których uzyskano normalizację parametrów nerkowych, a chorymi z przewlekłą NN (23,5 vs 21 miesięcy) [10].

Leki immunomodulujące stosowane w terapii szpiczaka plazmocytoowego w praktyce klinicznej

Talidomid

Talidomid (Tal) jest pierwszym IMiD stosowanym w terapii chorych na SzP. Jednym z najbardziej interesujących mechanizmów działania tego leku jest hamowanie angiogenezy oraz pobudzanie apoptozy w komórkach naczyń krwionośnych unaczyniających nowotwory [21, 22]. Podstawowy przeciwnowotworowy mechanizm działania Tal polega przede wszystkim na hamowaniu wytwarzania TNF- α , IL-6, inter-

leukiny 10 (IL-10), interleukiny 12 (IL-12), a także na zwiększeniu syntezy interleukiny 2 (IL-2) i interferonu γ (IFN- γ). Talidomid nie ulega enzymatycznej hydrolizie w osoczu. Mniej niż 1% niezmienionej postaci leku ulega wydalaniu z moczem. Dokładny metabolizm Tal nie jest poznany, ale wydaje się, że w dużym stopniu ulega metabolizmowi w wątrobie [23]. Talidomid stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami jest skutecznym lekiem zarówno w terapii pierwszej, jak i kolejnych linii leczenia opornych/nawrotowych postaci (o/n) SzP. Odpowiedź na leczenie Tal stwierdzana jest u 30–60% chorych i dotyczy także chorych na SzP z NN [24, 25]. Tosi i wsp. po zastosowaniu Tal pojedynczo lub w skojarzeniu z Dex (TalDex) u chorych na zaawansowaną postać o/n SzP z NN (NN była definiowana jako stężenie kreatyniny >130 mmol/l), w tym wymagającą przewlekłego leczenia nerkozastępczego u 3 z 20 badanych chorych, co najmniej minimalną odpowiedź (*minimal response*; MR) hematologiczną stwierdzili u 75% chorych, w tym częściową odpowiedź (*partial response*; PR) u 45% chorych. Poprawę funkcji nerek stwierdzono u 80% chorych, u których uzyskano odpowiedź hematologiczną (*hematological response*; HR). U dwóch chorych, którzy wymagali leczenia nerkozastępczego, stwierdzono istotne zmniejszenie sCr. Obserwowane działania niepożądane nie miały związku z NN [26]. Z kolei w badaniu wykonanym przez Kastritisa i wsp. obejmującym 41 chorych na SzP z NN, u 80% chorych stwierdzono poprawę funkcji nerek po leczeniu TalDex lub TalDex w skojarzeniu z bortezomibem (Bort).

Wykonane badania sugerują, że stężenie Tal w surowicy nie zależy od NN. Dotyczy to zarówno chorych leczonych nerkozastępczo, jak i niewymagających tego leczenia.

Istotnym problemem w leczeniu chorych na SzP jest możliwość współistnienia AL, która może powodować NN. W badaniu wykonanym przez Seldina i wsp. u 14 z 16 chorych na SzP ze współistniejącą AL stwierdzono NN. Po leczeniu Tal odsetek odpowiedzi ogółem (*overall response rate*; ORR) wyniósł 25%. Działania niepożądane były przyczyną zmniejszenia dawki Tal u 25% chorych, a u kolejnych 25% były przyczyną przerwania leczenia [27].

Na podstawie wykonanych badań klinicznych uważa się, że istotny wpływ na poprawę funkcji nerek u chorych na SzP ma uzyskanie HR [11]. Po jej uzyskaniu poprawa funkcji nerek stwierdzana jest u 85% chorych w porównaniu z 56% chorych, u których nie uzyskano HR SzP [28]. Po zastosowaniu TalDex w terapii indukującej remisję SzP z NN chorych kwalifikowanych do SCT co najmniej PR hematologiczna stwierdzana jest u 74%, w tym bardzo dobra odpowiedź częściowa (*very good partial response*; VGPR) u 26% chorych. Poprawę funkcji nerek stwierdzono

Tabela IV. Skuteczność talidomidu stosowanego pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami w terapii chorych na szpiczaka plazmocytoowego z niewydolnością nerek

Table IV. Activity of thalidomide alone or in combination in multiple myeloma patients with renal failure

Leczenie	Odpowiedź nerkowa	Odpowiedź hematologiczna	Autor badania
Tal lub TalDex (o/n SzP)	60%	≥PR: 45%	Tosi [26]
TalDex (1. linia)	Poprawa wydolności nerek: 82% (≥PR hematologiczna) 37% (<PR hematologiczna)	≥PR: 74%	Tosi [29]
Tal (n/o SzP, leczenie nerkozastępcze)	NR	PR	Hayashii [31]
Tal lub TalDex (leczenie nerkozastępcze)	67% uniezależnienie się od leczenia nerkozastępczego	≥PR: 45%	Matsue [32]
TalDex ± CTX (1. linia)	CR nerkowa: 55% sCr o 50%: 45%	≥PR: 66%	Seol [33]

CR (complete response) całkowita odpowiedź; CTX: cyklofosfamid; o/n SzP: oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytoowy; NR (not reported) nie raportowano; PR (partial response) częściowa odpowiedź; sCr (serum creatinine) stężenie kreatyniny w surowicy; Tal: talidomid; TalDex: talidomid, deksametazon

u 82% chorych na SzP, którzy uzyskali PR hematologiczną, w porównaniu z 37% chorych, którzy jej nie uzyskali [29]. Wyniki te są porównywalne z uzyskiwanymi u chorych na SzP z prawidłową funkcją nerek. Stosowanie Tal w terapii chorych na SzP z NN może wiązać się z hiperkaliemią i dotyczy to przede wszystkim chorych wymagających leczenia nerkozastępczego [30].

Skuteczność Tal stosowanego pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami w terapii chorych na SzP z NN zestawiono w tabeli IV.

Podsumowując, należy stwierdzić, że Tal jest uważany za stosunkowo bezpieczny i skuteczny lek w terapii chorych na SzP z NN. Co prawda, nie jest bezwzględnie wymagane zmniejszenie dawki tego leku u chorych na SzP z NN, ale niektórzy badacze sugerują, że rozsądne jest zmniejszenie dawki Tal szczególnie w odniesieniu do chorych na SzP z współistniejącą AL [26].

Lenalidomid

Lenalidomid (Len) jest pochodną Tal będącą skutecznym lekiem w terapii SzP. Mechanizm działania Len polega na modulowaniu składników układu odpornościowego poprzez wpływ na wytwarzanie cytokin, kostymulację limfocytów T oraz zwiększenie cytotoxiczności komórek NK. Lek ten powoduje hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych, w tym TNF- α , IL-1, IL-6 i IL-12. Poprzez zwiększenie stężenia IL-2 i IFN- γ , Len zwiększa liczbę i aktywność komórek NK, które powodują zwiększoną liczbę plazmocytoów [34]. W odróżnieniu od Tal, eliminacja Len odbywa się głównie drogą nerkopochodną, zarówno poprzez filtrację kłębuszkową, jak i przez aktywne wydzielanie cewkowe. W związku z tym, dawka Len powinna być uzależniona od CrCl [35]. Liczba badań określających skuteczność Len w terapii chorych na SzP z NN jest ograniczona. Jest to spowodowane tym, że w większo-

ści badań klinicznych II/III fazy jednym z kryterium wykluczającym jest sCr powyżej 2 mg/dl. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (badania MM-009, MM-010) analizowano skuteczność i bezpieczeństwo Len stosowanego w skojarzeniu z Dex (LenDex) w porównaniu z Dex stosowanego pojedynczo w leczeniu nawrotowego SzP u chorych zarówno z prawidłową funkcją nerek (CrCl >80 ml/min), jak łagodną (CrCl 50–79 ml/min), umiarkowaną (CrCl 30–49 ml/min) i ciężką NN (CrCl <30 ml/min). W podgrupach badanych chorych na SzP w zależności od NN nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w uzyskanej HR, którą stwierdzono u 50–63% chorych, a także w jej jakości (≥VGPR: 30–38% chorych). We wszystkich podgrupach z wyjątkiem chorych na SzP z ciężką NN czas do progresji (*time to progression*; TTP) oraz OS nie różniły się istotnie statystycznie od chorych, u których stwierdzano prawidłową funkcję nerek. U chorych na SzP z ciężką NN stwierdzono zwiększoną częstość występowania małopłytkowości wymagającej zmniejszenia dawki lub okresowego przerwania terapii Len. Ponadto stwierdzono istotne statystycznie skrócenie OS chorych na SzP z ciężką NN w porównaniu z chorymi na SzP z prawidłową funkcją nerek ($p < 0,01$). Co ważne, po leczeniu LenDex stwierdzono zwiększenie CrCl u 68% chorych na SzP z NN (od łagodnej do ciężkiej) [36]. Podobnie w grupie chorych na o/n SzP z NN (CrCl <50 ml/min) po leczeniu LenDex ORR wyniósł 58% w porównaniu z 60,5% chorych na SzP z prawidłową funkcją nerek. Całkowitą odpowiedź nerkową uzyskało 25% badanych chorych, a kolejne 16% chorych uzyskało MR nerkową. Co ważne, po dostosowaniu dawki Len do CrCl częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna z obserwowaną u chorych z prawidłową funkcją nerek [37]. W retrospektywnej analizie 15 chorych na SzP wymagających leczenia nerkozastępczego z powodu NN po leczeniu LenDex u 57% chorych

Tabela V. Skuteczność leczenia opartego na lenalidomidzie stosowanego z innymi lekami w terapii chorych na szpiczaka plazmocyto-
wego z niewydolnością nerek

Table V. Activity of lenalidomide-based regimens in multiple myeloma patients with renal failure

Leczenie	Odpowiedź nerkowa	Odpowiedź hematologiczna	Autor badania
LenDex	CR: 25%, MR: 16%	60% (CrCl <50 ml/min) 58% (CrCl >50 ml/min)	Dimopoulos [36]
LenDex (1. linia)	21%	NR	Niesvizky [39]
LenDex	NR	≥PR: 69%	Quach [40]
LenDex (leczenie nerkozastępcze)	1 z 15 chorych uniezależnił się od leczenia nerkozastępczego	60% (CR: 29%)	De la Rubia [41]
LenDex (o/n SzP)	Poprawa wydolności nerek u 34 z 167 chorych	49% (CrCl <50 ml/min) 60% (CrCl 50–79 ml/min) 67% (CrCl ≥ 45 ml/min)	Klein [42]
LenDex (o/n SzP)	72%	50–56%	Dimopoulos [43]

CR (complete response) całkowita odpowiedź; CrCl (creatinine clearance) klirens kreatyniny; LenDex: lenalidomid, deksametazon; MR (minimal response) minimalna odpowiedź; NR (not reported) nie raportowano; o/n SzP: oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytowy; PR (partial response) częściowa odpowiedź

Tabela VI. Zalecenia określające optymalną, początkową dawkę lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem u chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego

Table VI. Recommendations for identifying the optimal starting dose of lenalidomide when used in combination with dexamethasone in patients with refractory or relapsed multiple myeloma

Niewydolność nerek	Klirens kreatyniny (CrCl)			
	Łagodna (CrCl ≥50 ml/min)	Umiarkowana (CrCl 30–49 ml/min)	Ciężka (CrCl <30 ml/min, dializa nie jest wymagana)	Ciężka (CrCl <30 ml/min, dializa jest wymagana)
Początkowa dawka lenalidomidu				
ANC >1,0 G/l i liczba PLT >50 G/l	25 mg dziennie	10 mg dziennie	15 mg co 48 godzin	5 mg dziennie
ANC <1,0 G/l lub liczba PLT <50 G/l	15 mg dziennie	15 mg co 48 godzin	5 mg dziennie	5 mg co 48 godzin

*dawka może być zwiększona do 15 mg dziennie po 2 cyklach, jeśli nie ma odpowiedzi na leczenie, a chory dobrze toleruje leczenie

**dawka może być zwiększona do 10 mg dziennie, jeśli chory dobrze toleruje leczenie

ANC (absolute neutrophil count) bezwzględna liczba neutrofilów; CrCl (creatinine clearance) klirens kreatyniny; PLT (platelets) płytki krwi

stwierdzono odpowiedź nerkową, w tym jeden chory uniezależnił się od leczenia nerkozastępczego [38]. W badaniu klinicznym II fazy u nowo zdiagnozowanych chorych na SzP z NN (CrCl ≤40 ml/min) leczenie LenDex wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych w 3° i 4° według CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) i około osiem razy większym prawdopodobieństwem konieczności zmniejszenia dawki Len w porównaniu z chorymi, u których CrCl był większy od 40 ml/min [39]. W związku z tym, konieczne wydaje się monitorowanie funkcji nerek u chorych na SzP z NN leczonych Len. Skuteczność Len stosowanego pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami w terapii chorych na SzP z NN zestawiono w tabeli V. Natomiast w tabeli VI zestawiono rekomendowane dawki Len w zależności od CrCl [44].

Podsumowując, należy stwierdzić, że Len jest bar-

dko skutecznym lekiem i może być stosowany w terapii chorych na SzP z NN. Wymagane jest dostosowanie dawki Len do CrCl w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, a także monitorowanie funkcji nerek w czasie terapii tym lekiem.

Inhibitor proteasomu stosowany w terapii szpiczaka plazmocyto- wego w praktyce klinicznej

Bortezomib

Bortezomib (Bort) jest IP 26S pierwszej generacji. Jednym z mechanizmów działania Bort jest zapobieganie degradacji I-κB, co z kolei prowadzi do zahamowania powstawania czynników antyapoptotycznych indukowanych przez NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Następstwem wpływu Bort na szlak NF-κB poza zwiększeniem wrażliwości

komórek nowotworowych na leczenie jest ochronne działanie na komórki kanalików nerkowych [45]. Na podstawie badań nad patogenezą NN w SzP wykonanych w ostatnich latach stwierdzono, że endocytoza wolnych łańcuchów lekkich przez komórki kanalików proksymalnych może być potęgowana przez Bort, a kluczowe znaczenie ma zahamowanie szlaku NF- κ B, co powoduje zmniejszenie stężenia IL-6 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*; VEGF) [45, 68]. Stwierdzono także, że Bort zmniejsza stężenie cystatyny C w surowicy, która jest wskaźnikiem uszkodzenia nerek, szczególnie w odniesieniu do chorych na o/n SzP [46]. W związku z tym, że Bort ulega metabolizmowi w wątrobie, stwierdzenie NN u chorych na SzP nie powoduje konieczności zmniejszenia dawki leku.

Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym (III faza) było badanie APEX (*The Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions*), w którym porównano skuteczność leczenia Bort stosowanego pojedynczo z leczeniem Dex u chorych na o/n SzP [47]. W aktualizacji wyników tego badania stwierdzono dłuższe OS w grupie chorych leczonych Bort w porównaniu z chorymi leczonymi Dex (29,8 vs 23,7 miesiąca, $p=0,027$) [48]. Poddając analizie chorych leczonych Bort, stwierdzono porównywalną skuteczność (TTP, OS) jak i profil bezpieczeństwa leczenia chorych z i bez NN (CrCl odpowiednio: ≤ 50 ml/min vs >50 ml/min). Co prawda, stwierdzono tendencję do krótszego TTP i OS w grupie chorych z CrCl ≤ 50 ml/min, ale czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był porównywalny w obydwu grupach (0,7–1,6 miesiąca) chorych [49, 50].

W subanalizie dwóch badań klinicznych II fazy, badania SUMMIT (*Study of Uncontrolled Multiple Myeloma Managed with Proteasome Inhibitor Therapy*) i badania CREST (*Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma*), stwierdzono, że Bort stosowany w leczeniu chorych na o/n SzP prowadzi do uzyskania porównywalnej HR niezależnie od wydolności nerek (CrCl ≤ 30 ml/min vs >80 ml/min, ORR odpowiednio: 45% vs 30%). Ponadto nie stwierdzono różnicy w konieczności redukcji dawki czy zmniejszenia częstości podawania Bort lub wcześniejszego zakończenia jego stosowania z powodu działań niepożądanych w zależności od CrCl. Działania niepożądane, a także ich częstość, były porównywalne w obydwóch badanych grupach chorych [51]. W retrospektywnej analizie 117 chorych na SzP z NN (14 chorych wymagało leczenia nerkozastępczego) wykonanej przez Morabito i wsp. co najmniej PR hematologiczną stwierdzono u 73% (CR/nCR: 27%) chorych. U 41% chorych, w tym u 3 z 14 (21%) chorych wymagających leczenia nerkozastępczego stwierdzono normalizację funkcji nerek. [52]. Natomiast w retrospektywnej analizie 24 chorych na

o/n SzP z NN wymagających leczenia nerkozastępczego po zastosowaniu Bort pojedynczo lub w skojarzeniu Chanan-Kahn i wsp. HR stwierdzili u 75% (CR/nCR: 30%) chorych. Trzech chorych uniezależniło się od leczenia nerkozastępczego, a jeden chory jedynie okresowo wymagał kontynuowania tego sposobu leczenia. Profil stwierdzanych działań niepożądanych nie odbiegał od obserwowanych u chorych z prawidłową funkcją nerek [53]. Z kolei Roussou i wsp. po leczeniu opartym na Bort stwierdzili zmniejszenie sCr u 85% badanych chorych, w tym u 40% chorych stwierdzono normalizację funkcji nerek [54].

Inną skuteczną terapią stosowaną w leczeniu chorych na SzP pod postacią choroby łańcuchów lekkich z NN jest skojarzenie Bort z dokсорubicyną i Dex (PAD). W badaniu klinicznym wykonanym przez Ludwiga i wsp. HR stwierdzono u 78% (\geq VGPR: 62%), zaś poprawę funkcji nerek u 72% badanych chorych [55]. Skuteczność Bort stosowanego w skojarzeniu melfalanem i prednizonem (VMP) w 1. linii leczenia chorych na SzP z lub bez NN została oceniona jako część randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego III fazy – VISTA (*Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma*). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w skuteczności leczenia w zależności od funkcji nerek. Co prawda działania niepożądane były częściej obserwowane w grupie chorych na SzP z NN, ale ich profil był porównywalny ze stwierdzanym u chorych z prawidłową funkcją nerek. Nie odnotowano nasilenia neuropatii w grupie chorych na SzP z NN.

Przytoczone wyniki badań klinicznych, a także wyniki badań zestawionych w tabeli VII, są porównywalne z uzyskanymi przez innych badaczy [18, 54, 55, 56]. Liczba wykonanych badań pro- i retrospektywnych dokumentuje skuteczność i bezpieczeństwo Bort w terapii chorych na SzP z NN.

Podsumowując, należy stwierdzić, że Bort stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii chorych na SzP z NN. Znaczna część chorych leczonych Bort może uzyskać CR nerkową, a także uniezależnić się od leczenia nerkozastępczego.

Leki immunomodulujące stosowane w terapii szpiczaka plazmocytozowego w ramach badań klinicznych

Pomalidomid

Pomalidomid (POM) jest najnowszym IMiD. Obecnie lek ten jest przedmiotem wczesnych faz badań klinicznych w terapii SzP, pierwotnej mielofibrozy, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i nowotworach litych. Mechanizm przeciwszpiczakowego działania POM jest związany zarówno z bezpośrednim wpływem na komórki nowotworowe, jak i wpływem na komórki mikrośrod-

Tabela VII. Skuteczność bortezomibu stosowanego pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami w terapii chorych na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek

Table VII. Activity of bortezomib alone or in combination in multiple myeloma patients with renal failure

Leczenie	Odpowiedź nerkowa	Odpowiedź hematologiczna	Autor badania
Dex TalDex ± Bort	73% 85%	53% 64%	Kastritis [10]
Bort	NR	47% (GFR <30 ml/min) 37% (GFR 30–50 ml/min) 40% (GFR 51–80 ml/min) 36% (GFR >80 ml/min)	San-Miguel [50]
BortDex ± CTX	41% 21%: niezależnienie od leczenia nerkozastępczego	66%	Morabito [52]
Bort, BortDex, VTD, VDT	16%	75%	Chanan-Khan [53]
PAD	≥MR: 72% (CR: 36%)	78%	Ludwig [55]
Bort + Peg. Dox Bort		49% (CrCl 31–59 ml/min), 47% (CrCl ≥60 ml/min) 42% (CrCl 31–59 ml/min), 44% (CrCl ≥60 ml/min)	Blade [57]
BortDex	59% (CR: 30%)	60%	Dimopoulos [58]
VMP (1. linia)	44%	74% (GFR ≤30 ml/min) 67% (GFR 31–50 ml/min) 73% (GFR >50 ml/min)	Dimopoulos [59]
BortDex ± Tal, Dox, Mel	71%	82%	Roussou [60]
MPT, Tal ± Dex, Bort ± Dex (leczenie nerkozastępcze)	58%	67%	Matsue [61]
VTD (leczenie nerkozastępcze)	100% niezależnienie od leczenia nerkozastępczego	VGPR	Gladney [62]

Bort: bortezomib; BortDex: bortezomib, deksametazon; CrCl (*creatinine clearance*) klirens kreatyniny; CR (*complete response*) całkowita odpowiedź; CTX: cyklofosfamid; Dex: deksametazon; Dox: Doksorubicyna; GFR (*glomerular filtration rate*) współczynnik filtracji kłębuszkowej; Mel: melfalan; MPT: melfalan, prednizon, talidomid; MR (*minimal response*) minimalna odpowiedź; PAD: bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; Peg. Dox: pegylowana doksorubicyna; PR (*partial response*) częściowa odpowiedź; o/n SzP: oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytozowy; Tal: talidomid; TalDex: talidomid, deksametazon; VDT: bortezomib, doksorubicyna liposomalna, talidomid; VGPR (*very good partial response*) bardzo dobra odpowiedź częściowa; VMP: bortezomib, melfalan, prednizon; VTD: bortezomib, talidomid, deksametazon

wiska szpiku kostnego. Ponadto POM stymuluje limfocyty T, a w zależności od stosowanej dawki indukuje komórki NK, które pośredniczą w apoptozie komórek nowotworowych w liniach komórkowych szpiczaka *in vitro* [63]. Poprzez aktywację kaspazy 8 i obniżenie aktywności szlaku NF-κB POM wpływa na cykl komórkowy plazmocytozów [64]. Na podstawie badań klinicznych I fazy w leczeniu chorych na o/n SzP stwierdzono, że POM stosowany w dawkach od 1 do 5 mg dziennie jest dobrze tolerowanym lekiem, pozwalającym uzyskać co najmniej PR u 25–50% chorych w zależności od intensywności leczenia wcześniejszych linii [65, 66].

W pierwszym badaniu klinicznym II fazy wykonanym przez Lacy i wsp. w grupie chorych na o/n SzP oceniono skuteczność POM stosowanego w skojarzeniu z Dex. Odpowiedź hematologiczną na leczenie stwierdzono u 63% badanych (w tym ≥VGPR: 33%). Co więcej, odpowiedź na leczenie stwierdzono u 60% chorych na SzP opornego na Bort, u 40% chorych na SzP opornego na Len, u 37% chorych na SzP opornego na Tal. Nie stwierdzono różnicy w przeżyciu wolnym od progresji (*Progression Free Survival*; PFS) pomię-

dzy SzP wysokiego i standardowego ryzyka (mediana: 11,6 miesiąca). Dwa lata przeżyło 76% badanych chorych, a mediana czasu trwania uzyskanej odpowiedzi wyniosła 21,3 miesiąca. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w 3° i 4° wg CTC AE były małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia (odpowiednio u 3%, 5% i 32% chorych). Natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi niehematologicznymi w 3° i 4° wg CTC AE było zmęczenie i zapalenie płuc (odpowiednio u 17% i 8% chorych). U mniej niż 5% badanych chorych obserwowano biegunkę, zaparcia, hiperglikemię i neuropatię. Nie obserwowano rozwoju NN, co prawda jednym z kryterium włączenia do badania było stężenie kreatyniny mniejsze od 2,5 mg/dl [67]. W innym badaniu klinicznym I fazy wykonanym przez Schey'a i wsp. stwierdzono, że POM stosowany w dawkach od 1 do 5 mg/dobę jest dobrze tolerowanym lekiem. Nie obserwowano działań niepożądanych w 3° i 4° stopniu wg CTC AE. Nie stwierdzono rozwoju NN, ale również i w tym badaniu jednym z kryterium włączenia do badania było stężenie kreatyniny mniejsze od 1,5 mg/dl [68].

Kolejne badania kliniczne koncentrowały się na stosowaniu POM głównie w leczeniu ratunkowym chorych na SzP opornego na IMiD. W badaniu wykonanym przez Lacy i wsp. w grupie chorych na SzP opornego na Len co najmniej PR uzyskało 31% chorych leczonych POM, a czas trwania odpowiedzi wyniósł 9,1 miesiąca. Mediana OS wyniosła 13,9 miesiąca [69]. W badaniu klinicznym II fazy porównano skuteczność leczenia POM stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z Dex (POMDex) w terapii chorych na SzP opornego na leczenie Len i/lub Bort. Pomalidomid stosowano w dawce 2 mg lub 4 mg dziennie przez 28 dni, a Dex w dawce 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. W obydwu badanych grupach co najmniej MR stwierdzono odpowiednio u 49% i 40% (w tym \geq PR: 26% w obydwu grupach) chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie chorych leczonych POM w dawce 2 mg wyniosła 12 miesięcy. Do najczęściej obserwowanych hematologicznych działań niepożądanych w 3° i 4° wg CTC AE należała neutropenia, którą stwierdzono odpowiednio u 49% i 66% badanych chorych [70]. Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym I/II fazy (MM-002) wykonanym przez Richardsona i wsp., oceniającym POM stosowany pojedynczo w kolejnej linii leczenia SzP opornego na Bort i/lub Len, co najmniej PR stwierdzono u 25% chorych [66]. Natomiast w badaniu wykonanym przez grupę francuską, POM stosowano (4 mg/dobę przez 21 lub 28 kolejnych dni) w skojarzeniu z Dex (40 mg po. w dn. 1., 8., 15., 22.). Spośród 92 badanych chorych co najmniej PR uzyskało odpowiednio 42% i 39% chorych [71].

Na podstawie dotychczas wykonanych badań można przyjąć, że POM jest obiecującym lekiem w terapii SzP. Konieczne jest wykonanie kolejnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo tego leku w tym m.in. u chorych na SzP z NN.

Inhibitory proteasomów stosowane w terapii szpiczaka plazmocytozowego w ramach badań klinicznych

Karfilzomib

Karfilzomib (KAR) jest nieodwracalnym IP nowej generacji charakteryzującym się hamowaniem aktywności chymotrypsynopodobnej i kaspazopodobnej [72]. W analizie 430 chorych na o/n SzP leczonych KAR stosowanym pojedynczo w ramach dwóch badań klinicznych II fazy Squifflet i wsp. stwierdzili różnicę istotną statystycznie wszystkich punktów końcowych, tj. ORR, TTP, PFS i OS ($p < 0,001$), po leczeniu KAR [73]. Wykonane badania kliniczne z zastosowaniem KAR dostarczyły informacji o możliwych do zaakceptowania działaniach niepożądanych tego leku w tym, przede wszystkim, powolnego rozwoju neuropatii obwodowej [74]. Singhal i wsp. przedstawili uaktualnione wyniki analizy 526 chorych na o/n SzP

leczonych KAR pojedynczo, w czterech badaniach klinicznych II fazy (003-A0, 003-A1, 004, 005), w celu dalszej oceny bezpieczeństwa tego leku. Z powodu działań niepożądanych 15% chorych wymagało przerwania leczenia KAR. Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych działań niepożądanych w 3° i 4° wg CTC AE należały leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Natomiast do najczęściej obserwowanych niehematologicznych działań niepożądanych należała łagodna i umiarkowana neuropatia, którą stwierdzono u 14% badanych chorych. U mniej niż 1% badanych chorych stwierdzono rozwój NN, która była przyczyną przerwania leczenia. U 87% chorych w czasie leczenia KAR obserwowano stabilną funkcję nerek. U ok. 7% chorych stwierdzono incydent sercowy (niedokrwienie mięśnia serca, zatrzymanie akcji serca) [75].

W odrębnej analizie dwóch badań klinicznych II fazy, wykonanej przez Wanga i wsp., stwierdzono, że KAR stosowany pojedynczo pozwala szybko uzyskać odpowiedź na leczenie u chorych na o/n SzP. Mediana czasu do uzyskania MR hematologicznej wyniosła od 0,5–1 miesiąca [76].

W nierandomizowanym badaniu klinicznym II fazy Vij i wsp. u 164 chorych na o/n SzP stosowali KAR w stałej dawce 20 mg/m² lub początkową dawkę 20 mg/m² eskalowano do 27 mg/m². Odsetek uzyskanej HR wyniósł odpowiednio w obydwu grupach: 42% i 52%, mediana czasu do osiągnięcia PR hematologicznej wyniosła odpowiednio: 1 i 1,9 miesiąca, a mediana PFS: 8,1 miesiąca, OS nie osiągnięto. Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych działań niepożądanych należała neuropatia, którą stwierdzono odpowiednio u 15% i 19% chorych. Nie obserwowano działania nefrotoksycznego [77, 78]. W kolejnym badaniu klinicznym II fazy Usmani i wsp. w terapii chorych na o/n SzP stosowali KAR w skojarzeniu z Dex. Początkową dawkę KAR (20 mg/m²) po uzyskaniu odpowiedzi (po dwóch cyklach leczenia) eskalowano do 36 mg/m², 45 mg/m², a następnie do 54 mg/m². Dwunastomiesięczne OS i PFS stwierdzono odpowiednio u 41% i 5% chorych. Nie obserwowano neuropatii ani NN, natomiast najczęściej objawy mielotoksyczne [79].

W badaniu klinicznym I/II fazy Jakubowiak i wsp. stwierdzili, że KAR stosowany w skojarzeniu z Len i niskodawkowanym Dex (CRd) w 1. linii leczenia jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem. Po czterech cyklach leczenia u wszystkich chorych stwierdzono co najmniej PR hematologiczną, a po 12 cyklach u wszystkich chorych co najmniej VGPR (CR/nCR: 79% chorych). Nie obserwowano neuropatii w 3° i 4° wg CTC AE ani rozwoju NN. Dominowały hematologiczne działania niepożądane (w 3° i 4° wg CTC AE – małopłytkowość: 10%, niedokrwistość: 18% i neutropenia: 12% chorych) [80, 81].

W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy wykonanym przez Sonneveld i wsp. oceniono skuteczność i bezpieczeństwo KAR stosowanego w skojarzeniu z Tal i Dex (Carthadex) w leczeniu indukującym chorych kwalifikowanych do auto-SCT. Jednym z kryterium wykluczającym z badania był CrCl <15 ml/min. Remisję hematologiczną stwierdzono u 84%, w tym \geq VGPR u 45% chorych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była neuropatia w 1° i 2° wg CTC AE, którą stwierdzono u 24% chorych, natomiast w 3° i 4° wg CTC AE stwierdzono zespół lizy guza i objawy ze strony przewodu pokarmowego, które występowały u 4% chorych. Nie obserwowano rozwoju NN [82].

Na podstawie przytoczonych wyników badań klinicznych należy stwierdzić, że KAR jest bezpiecznym i skutecznym lekiem zarówno wtedy, gdy jest stosowany pojedynczo, jak i w skojarzeniach dwu- i trójlekowych. Poza tym, KAR w porównaniu z Bort rzadziej powoduje neuropatię, co prawda nie są prowadzone obecnie badania kliniczne porównujące obydwa leki, a KAR jest badany w próbach klinicznych III fazy. Celem randomizowanego badania klinicznego III fazy – ASPIRE (*Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma*, PX-171-009) jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia Len w skojarzeniu z niskodawkowanym Dex z lub bez KAR w leczeniu chorych na SzP, u których zastosowano już co najmniej jedną linię leczenia. Natomiast celem randomizowanego badania klinicznego FOCUS (*Carfilzomib for Advanced Refractory Multiple Myeloma* European Study, PX-171-011) jest określenie skuteczności KAR stosowanego pojedynczo w leczeniu chorych na o/n SzP, u których zastosowano co najmniej trzy linie leczenia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [83].

Podsumowując, należy stwierdzić, że KAR może stanowić dużą szansę dla chorych na SzP opornego na Bort i/lub Len, a także dla chorych na SzP wysokiego ryzyka. Ponadto wydaje się, że KAR jest bezpiecznym lekiem u chorych na SzP z NN i neuropatią.

Marizomib

Marizomib jest nowym, niepeptydowym IP. Unikatowy mechanizm tego leku polega na szybkim i długotrwałym hamowaniu wszystkich trzech cząstek 20S proteasomu. W badaniach klinicznych I fazy stwierdzono, że lek ten jest bezpieczny, a do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, nudności i wymioty. Nie obserwowano natomiast wpływu mielosupresyjnego na szpik kostny ani objawów neuropatii czy NN [84]. Lek ten wymaga dalszych badań klinicznych.

Podsumowanie

Niewydolność nerek jest często pierwszym objawem SzP. Nowe kryteria określające zaawansowanie NN oparte są na określeniu eGFR, którego stosowanie zalecane jest również do określenia odpowiedzi nerkowej po zastosowanym leczeniu [85]. Przed erą IMiD i IP aktywnym lekiem w terapii chorych na SzP z NN był Dex. Przedstawione wyniki randomizowanych i retrospektywnych badań klinicznych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo IMiD i IP w terapii chorych na SzP z NN. Obecnie, według zaleceń IMWG (*International Myeloma Working Group*), rekomendowanym sposobem leczenia chorych na SzP z NN jest skojarzenie Bort z Dex. U starszych chorych na SzP z NN niekwalifikowanych do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej przeszczepieniem komórek macierzystych zalecane jest stosowanie Bort w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP). Bezpečnym lekiem w terapii tej grupy chorych jest także Tal. Może on być stosowany także w terapii chorych na SzP z ciężką NN. Należy pamiętać, że liczba badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Tal stosowanego w tej grupie chorych jest niewielka. Z kolei stosowanie trójlekowych protokołów chemioterapii, jak skojarzenie Tal z Bort i Dex, może być rozważane w ramach randomizowanych badań klinicznych. Lenalidomid jest uważany za skuteczny lek w terapii chorych na SzP z NN. Odsetek odpowiedzi hematologicznej ogółem u tych chorych jest porównywalny z uzyskiwanym u chorych na SzP z prawidłową funkcją nerek. Zastosowanie Len w skojarzeniu z Dex prowadzi do poprawy, w tym u części chorych do normalizacji funkcji nerek. Dotyczy to również chorych leczonych nerkozastępczo. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dawka Len powinna być dostosowana do CrCl, a w czasie terapii Len zalecane jest monitorowanie funkcji nerek. [85].

Piśmiennictwo

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update od diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012; 87: 79–88.
2. Kyle RA, Beard CM, O'Fallen WM, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 1577–1583.
3. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc.* 2005; 80: 1371–1382.
4. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, et al. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk. Lymphoma.* 2007; 48: 337–341.
5. Dimmopoulos MA, Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2010; 431–436.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. eds. SEER Can-

- cer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
7. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33: 278–285.
 8. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: S71–S75.
 9. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef Study. *Am J Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
 10. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al: Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007; 92: 546–549.
 11. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1200–1206.
 12. Ganeval D, Rabian C, Guerin V, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol.* 1992; 21: 347–370.
 13. Dmoszyńska A, Kraj M, Walter-Croneck A. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytozy. *Acta Haematol Pol.* 2009; 40: 753–782.
 14. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristic and survival. *Clin Nephrol.* 2001; 56: 207–210.
 15. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on prognosis. *Eur J Haematol.* 2000; 65: 175–181.
 16. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 301–304.
 17. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Graham PM, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001; 47: 673–680.
 18. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008; 22: 1485–1493.
 19. Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, Kuliczowski K. Jak obecnie leczyć chorego na szpiczaka mnogiego z niewydolnością nerek? *Acta Haematol. Pol.* 2011; 42: 215–225.
 20. Herrera GA, Senders PW. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulo-interstitium. *Contrib Nephrol.* 2007; 153: 105–115.
 21. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91: 4082–4085.
 22. Folkman J. Clinical application of research on angiogenesis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1757–1763.
 23. Dmoszyńska A. Talidomid – nowe możliwości leczenia szpiczaka plazmocytozy. *Acta Haematol Pol.* 2000; 31: 5–9.
 24. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol.* 2000; 109: 89–96.
 25. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2002; 87: 408–414.
 26. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol.* 2004; 73: 98–103.
 27. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, et al. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. *Clin Lymphoma.* 2003; 3: 241–246.
 28. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5: 51–68.
 29. Tosi P, Zamagni E, Tacchetti P, et al. Thalidomide-dexamethasone as induction therapy prior to autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal insufficiency. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 1115–1121.
 30. Harris E, Behrens J, Samson D, et al: Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Br J Haematol.* 2003; 122: 160–161.
 31. Hayashi T, Yamaguchi I, Saitoh H, et al. Thalidomide treatment for immunoglobulin D multiple myeloma in a patient on chronic hemodialysis. *Intern. Med.* 2003; 42: 605–608.
 32. Matsue K, Fujiwara H, Iwama K, et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 291–297.
 33. Seol Y, Chung J, Kwon B, et al. Treatment for patients with multiple myeloma complicated by renal failure by thalidomide-based regimens. *J Clin Oncol.* 2010; 28: abstract e13093.
 34. Davies FE, Raje N, Hideshima T. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210–216.
 35. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia.* 2011; 25: 749–760.
 36. Dimopoulos MA, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010; 116: 3807–3814.
 37. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. *Eur J Haematol.* 2010; 85: 1–5.

38. Roig M, Iba ez A, Garcia I, et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a Spanish multicenter retrospective study [abstract]. *Blood*. 2009; 114 (Suppl): 749.
39. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naïve patients undergoing frontline lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007; 138: 640–643.
40. Quach H, Fernyhough L, Henderson R, et al. Lower dose lenalidomide and dexamethasone reduces toxicity without compromising efficacy in patients with relapsed/refractory myeloma, who are aged 60 years or have renal impairment: planned interim results of a prospective multicentre phase II trial. *Blood*. 2010; 116: 818a–819a (abstract 1961).
41. De la Rubia J, Roig M, Ibanez A, et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma requiring dialysis: a Spanish multicenter retrospective study. *Eur J Haematol*. 2010; 85: 363–365.
42. Klein U, Neben K, Hielscher T, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment. *Ann Hematol*. 2010; 90: 429–39.
43. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010; 116: 3807–3814.
44. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011; 25: 749–760.
45. Sarkozi R, Perco P, Hochegger K, et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 327: 645–656.
46. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica*. 2009; 94: 372–379.
47. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2487–2498.
48. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. 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.
49. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*. 2005; 103: 1195–1200.
50. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX Phase 3 study. *Leukemia*. 2008; 22: 842–849.
51. Jaganath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*. 2005; 103: 1195–1200.
52. Morabito F, Gentile M, Ciolli S, et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol*. 2010; 84: 223–228.
53. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2007; 109: 2604–2606.
54. Roussou M, Kastiris E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 890–895.
55. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a Phase II study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4635–4641.
56. Qayum A, Aleem A, Al Diab AR, et al. Rapid improvement in renal function in patients with multiple myeloma and renal failure treated with bortezomib. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2010; 21: 63–68.
57. Blade J, Sonneveld P, San Miguel JF, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008; 8: 352–355.
58. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9: 302–306.
59. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6086–6093.
60. Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res*. 2010; 34: 1395–1397.
61. Matsue K, Fujiwara H, Iwama K, et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann Hematol*. 2010; 89: 291–297.
62. Gladney SP, Lonial S, Kaufman JL. Multiple myeloma presenting with advanced renal failure: a case report and new treatment options. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008; 8: 52–54.
63. Davies FE, Raje N, Hideshima T. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*. 2001; 98: 210–216.

64. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*. 2002; 99: 4525–4530.
65. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol*. 2008; 141: 41–51.
66. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. A Phase 1/2 Multi-Center, Randomized, Open Label Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide Alone or In Combination with Low-Dose Dexamethasone In Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment That Includes Lenalidomide and Bortezomib. *Blood*. 2010; 116: 864.
67. Lacy MQ., Hayman SR., Gertz MA., et al. Pomalidomide (CC-4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5008–5014.
68. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I Study of an Immunomodulatory Thalidomide Analog, CC-4047, in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3269–3276.
69. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al: Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*. 2010; 24: 1934–1939.
70. Lacy MQ, Mandrekar S, Gertz MA, et al: 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: 863.
71. Leleu X, Attal M, Moreau P, et al: Phase 2 Study of 2 Modalities of Pomalidomide (CC4047) Plus Low-Dose Dexamethasone as Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. IFM 2009-02. *Blood*. 2010; 116: 859.
72. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110: 3281–3290.
73. Squifflet P, Michiels S, Siegel DS, et al. Multivariate modeling reveals evidence of a dose-response relationship in phase 2 studies of single-agent carfilzomib. *Blood*. 2011; 118: 1877.
74. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15: 7085–7091.
75. Singhal S, Siegel DS, Martin T, et al. Integrated safety from phase 2 studies of monotherapy carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM): an updated analysis. *Blood*. 2011; 118: 1876.
76. Wang L, Siegel DS, Jakubowiak AJ, et al. The speed of response to single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: an exploratory analysis of results from 2 multicenter phase 2 clinical trials. *Blood*. 2011; 118: 3969.
77. Vij R, Kaufman JL, Jakubowiak AJ, et al. Final results from the bortezomib-naïve group of PX-171-004, a phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory MM. *Blood*. 2011; 118: 813.
78. Vij R, Siegel DS, Kaufman JL, et al. Results of an ongoing open-label, phase II study of carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma(R/R MM). *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(15s): 8000.
79. Usmani S, Szymonińska J, Sexton R, et al. Phase II study of carfilzomib (CFZ) combined with other anti-myeloma agents in relapsed-refractory multiple myeloma (RRMM): updates on the UARK compassionate use protocol. *Blood*. 2011; 118: 2947.
80. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Jagannath S, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: initial results of phase I/II MMRC trial. *Blood*. 2010; 116: 862.
81. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Jagannath S, et al. Final results of a frontline phase 1/2 study of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone (CRd) in multiple myeloma (MM). *Blood*. 2011; 118: 631.
82. Sonneveld P, Hacker E, Zweegman S, et al. Carfilzomib combined with thalidomide and dexamethasone (CAR-THADEx) as induction treatment prior to high-dose melphalan (HDM) in newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM): a trial of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011; 118: 633.
83. ClinicalTrials.gov. A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS). <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed February 17, 2012.
84. Richardson PG, Spencer A, Cannell P, et al. MBBS302 Phase 1 Clinical Evaluation of Twice-Weekly Marizomib (NPI-0052), a Novel Proteasome Inhibitor, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2011; 118: 302.
85. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. 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.