

# Pomalidomid w skojarzeniu z klarytromycyną i deksametazonem w podwójnie opornym szpiczaku plazmocytowym — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Pomalidomide in combination with clarithromycin and dexamethasone for double refractory plasma cell myeloma — a case report and review of literature

Agnieszka Szeremet, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

## Streszczenie

*Pomalidomid jest nowym lekiem immunomodulującym stosowanym w terapii szpiczaka plazmocytoowego (PCM) w postaciach opornych i nawrotowych. Poniżej przedstawiono przypadek chorej na PCM odpornej bortezomib i lenalidomid, leczonej pomalidomidem w skojarzeniu z klarytromycyną i deksametazonem.*

**Słowa kluczowe:** oporny szpiczak plazmocytowy, pomalidomid

*Hematologia* 2016; 7, 3: 250–256

## Abstract

*Pomalidomide is a new immunomodulatory drug used for treatment of plasma cell myeloma (PCM). In this paper, we describe a case report of a woman with PCM who was double refractory to bortezomib and lenalidomide, and was subsequently treated with pomalidomide with clarithromycin and dexamethasone.*

**Key words:** refractory plasma cell myeloma, pomalidomide

*Hematologia* 2016; 7, 3: 250–256

## Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) stanowi 1% wszystkich nowotworów, w tym 10–15% nowotworów hematologicznych. Wprowadzenie do terapii nowych grup leków, między innymi leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*), takich jak talidomid, lenalidomid, pomalidomid (POM, *pomalidomide*),

oraz inhibitorów proteasomu (PI, *proteasome inhibitors*) — bortezomibu i karfilzomibu (CAR, *carfilzomib*), znacznie poprawiło rokowania u chorych na PCM. W praktyce klinicznej u chorych z nowo rozpoznany PCM w pierwszej linii leczenia stosuje się schematy chemioterapii zawierające bortezomib. Lenalidomid jest lekiem często stosowanym u pacjentów opornych na PI i/lub z towarzyszącą polineuropatią. Ze względu na

**Adres do korespondencji:** Agnieszka Szeremet, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel. 71 784 25 76, faks 71 327 09 63, e-mail: agnieszka.szeremet@gmail.com

przewlekły i nawrotowy charakter PCM obecnie coraz większym wyzwaniem jest leczenie chorych opornych zarówno na PI, jak i IMiD (DRMM, *double refractory multiple myeloma*). Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjentki z DRMM, która w czasie długoletniego okresu choroby nabyła lekooporności na standardowe leki stosowane w przebiegu PCM.

### Opis przypadku

Kobieta w wieku 62 lat, z rozpoznaniem w 36. roku życia PCM klasy IgA typu kappa w stadium klinicznym IIIA według klasyfikacji Durie i Salmona, będąca pod opieką przyklinicznej poradni hematologicznej, została przyjęta do kliniki w czerwcu 2014 roku z powodu kolejnej progresji choroby.

W dotychczasowym leczeniu chora w latach 1989–1990 otrzymała 6 cykli VMBCP (winkrysyna, melfalan, karmustyna, cyklofosamid, prednizon), a następnie przez 2 lata stosowano u niej monoterapię melfalanem. W maju 1992 roku pacjentka wyjechała do Włoch, gdzie ze względu na młody wiek poddano ją allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od brata. Po allo-HSCT uzyskano 15-letnią remisję choroby. W 2007 roku nastąpił nawrót PCM, zastosowano wówczas talidomid z deksametazonem. Po 3 latach leczenia obserwowano wystąpienie polineuropatii czuciowej 3. stopnia, która była przyczyną zmiany terapii na schemat Rd (lenalidomid, deksametazon). Chora otrzymała 39 cykli Rd, a w profilaktyce leczenia zmian kostnych stosowano kwas zoledronowy.

Przed przyjęciem do szpitala u pacjentki występowały postępujące osłabienie, narastające bóle kostne, z incydentem nagłego bólu w okolicy lędźwiowej kręgosłupa oraz żeber. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość normocytarną, normochromiczną 2. stopnia oraz małopłytkowość 2. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Wykluczono hemolizę, krwawienie z przewodu pokarmowego, niedobór żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 jako przyczyny występującej niedokrwistości. W badaniach biochemicznych obserwowano wzrost stężenia kreatyniny do 2,6 mg/dl, obniżenie klirensu kreatyniny według wzoru Cockrofta-Gaulta do 18,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hiperkalcemię, hiperfosfatemię, hiperproteinemię wynoszącą 105 g/l, podwyższone do 25,9 mg/l stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, przyspieszony do 112 mm/h odczyn opadania krwinek czerwonych, przy prawidłowych parametrach stanu zapalnego i krzepnięcia.

W badaniu immunofiksacji surowicy wykazano obecność białka monoklonalnego klasy IgA typu kappa we frakcji  $\alpha_2$  globulin w stężeniu 58,9 g/l. Stężenie wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chain*) typu kappa wynosiło 751 mg/l, a FLC typu lambda — 0,99 mg/l. Stosunek FLC kappa/lambda wyniósł 755. Rozpoznano progresję PCM według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Working Group*). W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe oraz dyskopatyczne z obecnością wypuklin typu *bulging disc* na poziomach L3/L4, L4/L5 i L5/S1 uciskających worek oponowy, bez cech kompresyjnego złamania kręgow, nie uwidoczniło także ognisk osteolizy. Ze względu na ciężki stan pacjentki nie poszerzono wówczas diagnostyki o badanie MRI całego ciała, badania cytogenetyczne i trepanobiopsję.

Poza leczeniem objawowym zdecydowano o rozpoczęciu kolejnej chemioterapii (bortezomib, adriamycyna, deksametazon). Uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę parametrów funkcji nerek oraz stabilizację choroby. Kontynuację leczenia według schematu Vd (bortezomib, deksametazon) zaplanowano w trybie ambulatoryjnym. Pacjentka otrzymała 2 cykle Vd, po których obserwowano progresję choroby.

Od sierpnia 2014 roku rozpoczęto terapię za pomocą POM w połączeniu z małymi dawkami deksametazonu (Pd), a częściową remisję choroby (PR, *partial response*) uzyskano po 2. cyklu leczenia. W kolejnych miesiącach stosowania Pd 2-krotnie wystąpiło zapalenie płuc 2. stopnia według WHO, co skutkowało czasowym przerwaniem terapii. Następnie obserwowano progresję choroby. Od marca 2015 roku, w celu zwiększenia skuteczności leczenia, do schematu Pd dołączono klarytromycynę (ClPd). Ze względu na niedokrwistość 3. stopnia oraz neutropenię 3. stopnia według WHO pacjentka okresowo wymagała substytucji koncentratu krwinek czerwonych oraz stosowania czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów. Częściowa odpowiedź na leczenie według schematu ClPd utrzymywała się przez 6 miesięcy. We wrześniu 2015 roku stwierdzono progresję choroby, miesiąc później pacjentka zmarła.

### Dyskusja

Mimo postępu w terapii PCM ogromnym wyzwaniem pozostaje leczenie pacjentów w kolejnych nawrotach choroby, szczególnie w przypadku

wystąpienia oporności na IMiD i PI. Kumar i wsp. [1] przeprowadzili analizę przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u 286 pacjentów z DRMM. W analizowanej grupie mediana EFS wynosiła 5 miesięcy, mediana OS — 9 miesięcy, a jedynie 24% chorych osiągnęło co najmniej PR na kolejną linię leczenia. Powyższą analizę zaktualizowali w 2016 roku Usmani i wsp. [2], uwzględniając pacjentów z DRMM leczonych za pomocą CAR i POM. Badaniem objęto 662 chorych; mediana OS wyniosła 8 miesięcy.

Na wybór leczenia w grupie pacjentów z DRMM wpływają ich stan ogólny, obecność chorób współistniejących, skuteczność i tolerancja dotychczas stosowanego leczenia oraz dostęp do nowych leków. Pogorszenie funkcji nerek występuje u 25–50% chorych na PCM — wiąże się nie tylko z przebiegiem klinicznym nowotworu, ale także wynika ze współwystępowania uszkodzenia nerek w przebiegu częstych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca [3]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wybór chemioterapii zależy od stopnia eliminacji leków przez nerki [4]. Kolejnym istotnym aspektem, który należy uwzględnić przy wyborze terapii u pacjentów z DRMM, jest obecność polineuropatii obwodowej. W 75% przypadków wynika ona z toksyczności dotychczasowego leczenia, a szczególnie często jest obserwowana po talidomidzie i bortezomibie [5, 6]. W badaniach klinicznych z zastosowaniem CAR i POM nie obserwowano występowania polineuropatii obwodowej 3. stopnia według WHO [7, 8]. U pacjentów z DRMM liczne, wcześniejsze linie leczenia istotnie wpływają na obniżoną rezerwę szpikową i większą tendencję do występowania pancytopenii. W wyborze kolejnej terapii trzeba wziąć pod uwagę jej potencjalny potencjał mielosupresyjny.

W grupie pacjentów z DRMM można zastosować między innymi POM, CAR, daratumumab i panobinostat. W badaniu FOCUS oceniano skuteczność CAR w porównaniu z małymi dawkami kortykosteroidów (Ld) ± cyklofosfamid (Cy) [9]. Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS wynosiły, odpowiednio, 3,7 w porównaniu z 3,3 miesiąca oraz 10,2 w porównaniu z 10,0 miesięcy w grupach leczonych CAR w porównaniu z leczonymi Ld ± Cy. Należy podkreślić, że mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 5, a 68% chorych poddano wcześniej autologicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

Obiecujące wyniki z zastosowaniem daratumumabu (przeciwciała monoklonalne anty-CD-38) obserwowano w grupie pacjentów z DRMM w badaniu SIRIUS [10]. Mediany PFS i OS wynosiły, odpowiednio, 3,7 i 17,5 miesiąca. Należy podkreślić, że w badanej grupie pacjentów mediana poprzedzających terapii wynosiła 5, poza opornością na IMiD I i II generacji oraz PI I generacji, 63% chorych wykazywało oporność na POM, a 45% na CAR.

Inhibitory deacetylazy histonowej, między innymi panobinostat i worinostat, należą do kolejnej grupy leków wykazujących aktywność u pacjentów z DRMM. Interesującą obserwację przedstawiono w badaniu VANTAGE-095, w którym u pacjentów z DRMM zastosowano ponownie bortezomib w terapii skojarzonej z worinostatem i udowodniono ich synergistyczną aktywność wobec komórek PCM. Mediana PFS wynosiła 3,1 miesiąca, a mediana OS — 11,2 miesiąca. Jednak w badaniu PANORAMA2 wykazano jedynie minimalną korzyść z zastosowania panobinostatatu [11, 12].

Trwają badania kliniczne nad nowszymi inhibitorami proteasomu (iksazomib, marizomib, oprozomib), inhibitorami deacetylazy histonowej (rocinostat) oraz przeciwciałem monoklonalnym (elotuzumab), które w przyszłości mogą stanowić kolejną opcję terapeutyczną [11, 13].

U pacjentów z DRMM można także rozważyć zastosowanie schematu chemioterapii D(T)PACE (deksamsetazon ± talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) [14]. W 2013 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy służącej ocenie skuteczności D(T)PACE u 75 pacjentów z DRMM. Mediana PFS wynosiła 5,5 miesiąca, a mediana OS — 14 miesięcy. U 35 pacjentów leczenie to stanowiło terapię pomostową do auto-HSCT lub do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków. W tej grupie chorych uzyskano wydłużenie median PFS i OS, odpowiednio, do 13,4 i 20,5 miesiąca. Podczas stosowania D(T)PACE odnotowano dość dużą toksyczność, dlatego mediana zastosowanych cykli chemioterapii wyniosła 2, a 49% chorych zakończyło leczenie po 1. cyklu. Retrospektywną ocenę przeprowadzono wśród chorych leczonych w latach 1999–2000, wówczas dysponowano ograniczonym dostępem do nowoczesnych terapii.

W badaniu Ludwiga i wsp. [15] oceniono skuteczność terapii według schematu BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametaz). W podgrupie pacjentów z DRMM leczonych wcześniej bortezomibem i lenalidomidem mediana PFS wynosiła 7,1 miesiąca, a mediana OS — 17,4 miesiący. Terapia

była dobrze tolerowana, a leukopenię, małopłytkowość, infekcje i polineuropatię w co najmniej 3. stopniu według WHO obserwowano, odpowiednio, u 18,7%, 38%, 23% i 6% chorych.

W prospektywnym badaniu Sellnera i wsp. [16] oceniono rolę ponownej auto-HSCT z kondycjonowaniem melfalanem. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) wyniósł 80,4%. W +100. dobie po procedurze auto-HSCT remisję obserwowano u 36% pacjentów, a śmiertelność wynosiła 3%. Mediany PFS i OS wynosiły, odpowiednio, 15,2 i 42,3 miesiąca. Wyniki te są optymistyczne, ponieważ dotyczą grupy pacjentów cechujących się korzystnymi czynnikami rokowniczymi (niska wartość w Międzynarodowym Systemie Prognostycznym (ISS, *International Staging System*), długie PFS po pierwszym auto-HSCT). Tym niemniej na uwagę zasługuje analiza w podgrupie pacjentów charakteryzujących się niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, u których mediany PFS i OS wynosiły, odpowiednio, 7,2 i 11,6 miesiąca. Obecnie nie dysponujemy randomizowanymi badaniami, w których oceniono by rolę ratunkowej auto-HSCT u pacjentów z DRMM.

Procedura allo-HSCT u pacjentów z PCM nie jest postępowaniem standardowym. Według rejestru EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*) w latach 1983–1993 w Europie wykonano 334 przeszczepienia szpiku w PCM. Odnotowano wysoki, 54-procentowy odsetek trwałych remisji po 6 miesiącach i 60-procentowy po 2 latach. Prawdopodobieństwo OS po 2, 4 i 6 latach wynosiło, odpowiednio, 40%, 32%, 28%. Co interesujące, 6 pacjentów z opisywanej grupy przeżyło więcej niż 10 lat, w tym opisywana chora. Obserwowano wysoki odsetek śmiertelności po 6 miesiącach — 38%, a po 2 latach — 21%, co przemawia na korzyść stosowania bezpieczniejszych procedur u chorych na PCM [17]. Według aktualnych wytycznych allo-HSCT powinno się stosować w szczególnych przypadkach i w ramach kontrolowanych prób klinicznych [18].

Opcją terapeutyczną w grupie pacjentów z DRMM jest zastosowanie między innymi POM — leku immunomodulującego o silnym działaniu przeciwproliferacyjnym i proapoptycznym. Do immunologicznych efektów POM należą zwiększone aktywacja i proliferacja komórek immunologicznych, w tym limfocytów T, komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*) i dendrytycznych, hamowanie proliferacji i funkcji regulatorowych limfocytów T oraz zwiększenie produkcji cytokin immunostymulujących (interferon  $\gamma$  [IFN $\gamma$ ]

i interleukina 2 [IL-2]). Aktywność przeciwszcikowa POM wiąże się z modulacją ekspresji genów w klonalnych plazmocytach, tj. zwiększeniem ekspresji genów supresorowych nowotworów, na przykład *p21<sup>WA F1</sup>*, oraz zmniejszeniem ekspresji onkogenów, na przykład *IRF* [19–22]. Pomalidomid indukuje także apoptozę zmienionych nowotworowo plazmocytów, aktywując kaspazę 8, oraz hamuje resorpcję tkanki kostnej zależną od osteoklastów poprzez obniżenie aktywacji szklaku czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) [23, 24].

Dotychczas opublikowano wyniki badań z zastosowaniem POM w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z deksametazonem, Cy, CAR, bortezomibem, klarytromycyną oraz liposomalną doksorubicyną. Skuteczność leczenia za pomocą POM w połączeniu z małymi dawkami deksametazonu (Pd), w porównaniu z dużymi dawkami deksametazonu (HiDEX, *high-dose dexamethasone*) stosowanymi w monoterapii, oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (MM-003), które przeprowadzono u 455 pacjentów z DRMM [25]. Mediany OS oraz PFS w grupie leczonej według schematu Pd wyniosły, odpowiednio, 11,9 i 3,8 miesiąca w porównaniu z 7,8 i 1,9 miesiąca w grupie leczonej za pomocą HiDEX. Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia według WHO w grupie leczonej Pd oraz w grupie leczonej HiDEX były neutropenia (48% v. 16%), niedokrwistość (33% v. 37%) i małopłytkowość (22% v. 26%). Analogicznie najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia według WHO były, odpowiednio, zapalenie płuc (13% v. 8%), bóle kości (7% v. 5%) i zmęczenie (5% v. 6%).

Szansę na poprawę wyników leczenia można uzyskać, dodając Cla do schematu terapii Pd (ClaPd) [26, 27]. Badaniem objęto 114 osób; mediany OS i PFS wynosiły, odpowiednio, 19 i 8,6 miesiąca i były dłuższe niż w badaniu MM-003. Całkowity odsetek odpowiedzi wśród pacjentów z DRMM uzyskało 56%, w tym u 5% były to odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*), u 12% — bardzo dobre odpowiedzi częściowe (VGPR, *very good partial response*), a u 39% — PR. Występowanie zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia według WHO odnotowano u porównywalnego odsetka chorych, jak w badaniu MM-003, tym niemniej istotnie zmniejszyła się liczba infekcji. W publikacjach dotyczących skuteczności schematu ClaPd nie badano dotychczas mechanizmu działania i wpływu Cla na POM. Zagadnienie to analizowano w poprzednich badaniach, w których zastosowano talidomid i lenalidomid w połączeniu z Cla [28–30].

Klarytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym i wykazuje działanie synergistyczne z IMiD poprzez zmniejszenie stężenia cytokin, między innymi: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 oraz czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ). W badaniach *in vivo* wykazano również wpływ Cla na promowanie zjawiska autofagii i hamowanie angiogenezy w komórkach nowotworowych. Ponadto Cla zwiększa stężenie glikokortykosteroidów w surowicy. Należy jednak pamiętać, że Cla nie jest lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych na PCM. Aktywność schematów zawierających Cla opisano w publikacjach przytoczonych powyżej, ale ich nie zweryfikowano w randomizowanych badaniach III fazy.

W prezentowanym przypadku klinicznym podczas kilkumiesięcznego leczenia według schematu Pd 2-krotnie wystąpiło zapalenie płuc, które skutkowało czasowym zaprzestaniem leczenia. Po dołączeniu Cla tolerancja terapii była dobra, nie obserwowano infekcji, co pozwoliło kontynuować chemioterapię. Pacjentka zachorowała na PCM w wieku 36 lat, okres choroby wyniósł 26 lat, a schemat ClaPd był 9. linią leczenia. W okresie choroby obserwowano jej oporność zarówno po PI, jaki i IMiD. Przeżycie wolne od progresji podczas leczenia według schematu Pd wyniosło 7 miesięcy i było dłuższe niż mediana PFS w badaniu MM-003. Po stwierdzeniu progresji choroby, w celu zwiększenia skuteczności terapii, dołączono Cla (ClaPd) i wówczas chora uzyskała PR, a PFS zwiększyło się o kolejne 6 miesięcy.

Z kolei dołączenie do POM i DEX leku alkilującego — Cy — zwiększało skuteczność terapii, ale również potęgowało efekt mielosupresyjny [31]. W badaniu klinicznym I/II fazy mediana PFS wynosiła 10,4 miesięcy (przy łącznej dawce Cy 700 mg/cykl i zmniejszonej dawce POM do maksymalnie 2,5 mg/d. w dniach 1.–28.). Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia według WHO były neutropenia (42%), małopłytkowość (11%) i niedokrwistość (9%). Ze względu na znaczną toksyczność terapii 9% chorych włączonych do badania nie ukończyło zaplanowanego leczenia, a ponadto u 9% wystąpiły infekcje o nasileniu od 3. do 5. stopnia według WHO (odnotowano po 1 incydencie sepsy i zapalenia płuc 5. stopnia). Ze względu na zdarzenia niepożądane 3.–4. stopnia według WHO 31% chorych wymagało zmniejszenia dawek leków.

Na uwagę zasługuje także inna terapia trójlekowa, w której poza POM i deksametazonem stosowano liposomalną doksorubicynę (PLD) [32]. Niestety, jest to terapia także obciążona dużą

toksycznością, przy medianie PFS wynoszącej 5,3 miesiąca, a więc dłuższej o nieco ponad miesiąc od mediany PFS w badaniu MM-003, a krótszej o ponad 3 miesiące od mediany PFS w przypadku stosowania schematu ClaPd. Czterdziestu spośród 47 pacjentów (85%) ze względu na działania niepożądane 3.–5. stopnia według WHO zaprzestało udziału w badaniu klinicznym.

Niezwykle obiecujące wydają się wyniki badań klinicznych, w których zastosowano CAR z POM i deksametazonem (CAR-POM-d) [33–35]. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskało 70% pacjentów, w tym 27% — VGPR. Mediana PFS wynosiła 9,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo rocznego OS obserwowano u 90% pacjentów. Wysoka skuteczność leczenia nie wiązała się ze wzrostem toksyczności. Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia według WHO były neutropenia (28%), małopłytkowość (14%), niedokrwistość (18%) oraz gorączka neutropeniczna (4%).

## Podsumowanie

Mimo znaczącego rozwoju terapii u pacjentów z DRMM leczenie kolejnych nawrotów pozostaje ogromnym wyzwaniem. Obecnie dysponujemy nowymi lekami o różnych mechanizmach działania, tj. IMiD, IP, inhibitorami deacetylazy histonowej czy przeciwciałami monoklonalnymi. Pomalidomid stanowi jedną z opcji terapeutycznych. Biorąc pod uwagę fakt, że lek ten jest zwykle stosowany u pacjentów po wielu liniach leczenia, wybór schematu trójlekowego powinien zależeć od sytuacji klinicznej pacjenta (potencjalna toksyczność leczenia, infekcje). Obiecującym schematem wydaje się połączenie POM z deksametazonem i klarytromycyną, dzięki zwiększonej skuteczności leczenia przy akceptowalnej toksyczności.

## Piśmiennictwo

1. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. i wsp. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012; 26: 149–157.
2. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. i wsp. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with  $\geq 3$  prior lines therapy including proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist* 2016; 21: 1355–1361.
3. Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A. i wsp. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4976–4984.

4. Hoffmann M., Kasserra C., Reyes J. i wsp. Absorption, metabolism and excretion of pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013; 71: 489–501.
5. Richardson P.G., Xie W., Mitsiades C. i wsp. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3518–3525.
6. Tosi P., Zamagni E., Cellini C. i wsp. Neurological toxicity of long-term (>1yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Hematol.* 2005; 74: 212–216.
7. Meadows J.P., Mark T.M. Management of double-refractory multiple myeloma. *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2013; 8: 253–260.
8. Alsina M., Trudel S., Furman R.R. i wsp. A phase I single-agent study of twice weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 4830–4840.
9. Ludwig H., Masszi T., Petrucci M.T. i wsp. Carfilzomib (K) vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide (Cy) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results from a phase 3 study (FOCUS). *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1–41.
10. Lonial S., Weiss B., Usmani S. i wsp. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551–1560.
11. Lee H.C., Shah J.J., Orlowski R. Novel approaches to treatment of “double-refractory” multiple myeloma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Edu. Book* 2013: 302–306.
12. Wolf J.L., Siegel S., Goldschmidt H. i wsp. Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapse/refractory multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2012; 53: 1820–1823.
13. Nooka A.K., Kastiris E., Dimopoulos M.A. i wsp. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3085–3099.
14. Gerrie A.S., Mikhael J.R., Jiang H. i wsp. D(T)PACE as a salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013; 161: 802–810.
15. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. i wsp. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014; 123: 985–991.
16. Sellner L., Heiss C., Benner A. i wsp. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer* 2013; 119: 2438–2446.
17. Gahrton G., Svensson H., Cavo M. i wsp. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 209–216.
18. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015. *Acta Haematol. Pol.* 2015; 46: 159–211.
19. Escobet-Lozach L., Lin I-L., Jensen-Pergakes K. i wsp. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res.* 2009; 69: 7347–7356.
20. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. i wsp. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 746–755.
21. Li S., Pal R., Monaghan S.A. i wsp. IMiD immunomodulatory compounds block C/EBP translation through eIF4E down-regulation resulting in inhibition of MM. *Blood* 2011; 117: 5157–5165.
22. Terpos E., Dimopoulos M.A., Sezer O. i wsp. The effect of novel antimyeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 1875–1884.
23. Anderson G., Gries M., Kurihara N. i wsp. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood* 2006; 107: 3098–3105.
24. Munemasa S., Sakai A., Kuroda Y. i wsp. Osteoprogenitor differentiation is not affected by immunomodulatory thalidomide analogs but is promoted by low bortezomib concentration, while both agents suppress osteoclast differentiation. *Int. J. Oncol.* 2008; 33: 129–136.
25. Miguel J.S., Weisel K., Moreau F. i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1055–1066.
26. Mark T.M., Boyer A., Yadlapati S. i wsp. Clapd (clarithromycin, pomalidomide, dexamethasone) therapy in relapsed or refractory multiple myeloma overcomes negative prognostic impact of adverse cytogenetics and prior resistance to lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2015; 126: 4232.
27. Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. i wsp. Clapd (clarithromycin/ /Biaxin®), pomalidomide, dexamethasone). Therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. Oral presented at: 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2012, December 8–11. Atlanta, USA.
28. Morris T.C.M., Kettle P.J., Hull D.R. i wsp. Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed/refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 349–354.
29. Ghosh N., Tucker N., Zahurak M. i wsp. Clarithromycin overcomes resistance to lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: E116–E120.
30. Rossi A., Mark T., Jayabalan D. i wsp. BiRd (clarithromycin, lenalidomide, dexamethasone): an update on long-term lenalidomide therapy in previously untreated patient with multiple myeloma. *Blood* 2013; 121: 1982–1985.
31. Larocca A., Montefusco V., Bringhen S. i wsp. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study. *Blood* 2013; 122: 2799–2806.
32. Berenson J., Stampleman L., Bessudo A. i wsp. A phase 1/2 trial of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. Proceedings of the 56<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) 2014, December 6–9. San Francisco, USA. Abstract #4774.
33. Rosenbaum C.A., Kukreti V., Zonder J. i wsp. Phase 1b/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd) in patients with lenalidomide-exposed and/or refractory but proteasome inhibitors-naïve or -sensitive multiple myeloma: a multiple myeloma research consortium multi-center study [abstract]. Proceedings of the 56<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH) 2014, December 6–9. San Francisco, USA. Abstract #2109.

34. Shah J.J., Standtmauer E.A., Abonour R. i wsp. A multi-center phase I/II trial of carfilzomib and pomalidomide with dexamethasone (Car-Pom-d) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [oral]. Oral presented at the 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013, December 7–10. New Orleans, USA.
35. Shah J.J., Standtmauer E.A., Abonour R. i wsp. A multi-center phase I/II trial of carfilzomib and pomalidomide with dexamethasone (Car-Pom-d) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [oral]. Oral presented at the 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2012, December 8–11. Atlanta USA.