

Клиничка ефикасност нових терапијских комбинација у лечењу болесника с релапсирајућим или рефрактерним мијеломом

Иванка Савић, Стеван Поповић

Клиника за хематологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Релапс код болесника с мултиплим мијеломом је неминован догађај. Примена савремених терапијских модалитета, попут инхибитора протеазома и имуномодулаторних агенса и њихових комбинација, током последње деценије значајно је утицала на продужено преживљавање болесника уз постизање парцијалне ремисије у 50-70% случајева и средњим временом њеног трајања од шест до четрнаест месеци. Осим ефикасности, примена нових терапијских модалитета је показала познат и прихватљив сигурносни профил. На избор терапијског агенса или њихове комбинације утичу врста уводне терапије, степен постигнутог терапијског одговора и његово трајање, те стање болесника током фазе релапса: старост, клинички налаз, постојање оштећења бубрега и нежељених ефеката претходно примењеног лечења, постојање прогностички неповољних цитогенетских аномалија и, с друге стране, степен агресивности релапса болести.

Кључне речи: мијелом; релапс; имуномодулаторни лекови; инхибитори протеазома

УВОД

Примена савремених терапијских модалитета, попут инхибитора протеазома и имуномодулаторних агенса, у лечењу особа оболелих од мултиплог мијелома током последње деценије довела је до могућности да се код 50% болесника постигне комплетна ремисија уз удвостручење медијане преживљавања на пет до седам година и остварење десетогодишњег преживљавања. Тиме су потпуно измењени клиничка слика и ток ове болести уз постизање одлика хроничног стања [1]. Савремени протоколи за лечење оболелих од мијелома према схеми „индукција – интензификација – консолидација – терапија одржавања” све више подсећају на концепт лечења акутних леукемија, чији је циљ постизање и одржавање комплетне ремисије [2-5]. И поред тога, релапс је неминован догађај код болесника с мултиплим мијеломом. За разлику од акутних леукемија, где се праћење минималне резидуалне болести заснива на методама молекуларне генетике, у мултиплом мијелому основни параметар праћења терапијског одговора је М-компонента одређена имуноелектрофорезом, један од најважнијих показатеља релапса и неопходности ретретмана [6-9]. Релапсирајући и рефрактерни вид мултиплог мијелома одликује се прогресијом болести током тзв. терапије одржавања или у првих 60 дана након последње терапијске линије. Применом савремених терапијских модалитета и њихових комбинација у фази релапса значајно се повећало постизање укупног терапијског одговора и његовог трајања, уз продужење времена до прогресије болести и ме-

дијане укупног преживљавања [10]. Савремени облици терапије су допринели да преживљавање после релапса чини две трећине укупног преживљавања млађих болесника и половине укупног преживљавања старијих болесника, те терапија релапса представља важан део општег лечења особа оболелих од мијелома [11].

ЕФИКАСНОСТ НОВИХ ТЕРАПИЈСКИХ АГЕНСА КАО МОНОТЕРАПИЈЕ У РЕЛАПСУ И РЕФРАКТЕРНОМ ОБЛИКУ МИЈЕЛОМА

Талидомид је дериват глутаминске киселине с јединственим имуномодулаторним, антиинфламаторним и антиангиогеним особинама. Четири главна механизма учествују у антимијеломској активности: имуномодулаторни ефекат на стварање цитокина и Т-ћелија, инхибиција ћелијске адхезије, ефекат ангиогенезе и директна инхибиција раста тумора [12]. Ретроспективна метаанализа резултата 50 објављених клиничких студија показала је да монотерапија талидомидом изазива повољан терапијски ефекат код 29,4% болесника са медијаном укупног преживљавања од 14 месеци. Најчешћи тежи нежељени ефекти трећег и четвртог степена према критеријумима Светске здравствене организације (*WHO CTC*) били су сомноленција код 11% болесника, констипација код 16% и неуропатија код 6% испитаника [13].

Леналидомид је дериват талидомида, друга генерација имуномодулаторних агенса с јачим имуномодулаторним и директним

Correspondence to:

Ivanka SAVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Vojvodine
Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad
Srbija
drvanja.savic@gmail.com

апоптотским ефектом. Резултати примене леналидомида као монотерапије у релапсу мијелома у мултицентричној рандомизираној студији фазе 2 показали су могућност постизања повољног терапијског ефекта код 25% болесника с медијаном преживљавања од 28 месеци. Мијелотоксичност трећег и четвртог степена према *WHO CTC* одразила се неутропенијом код 11% болесника и тромбоцитопенијом код 17% болесника, док су значајна периферна неуропатија и тромбозе дубоких вена дијагностиковане код 3% болесника [14].

Бортезомиб је селективни инхибитор протеазома који инхибира деградацију протеина, чиме доводи до акумулације протеина и инхибиције сигналних путева важних за преживљавање плазмацита. Анализе примене бортезомиба као монотерапије у релапсу мијелома (студије *APEX* и *SUMMIT*) показале су високу ефикасност с постизањем повољног терапијског одговора код 43% болесника и медијаном укупног преживљавања од 30 месеци. Бољи терапијски одговор постигнут је применом неколико терапијских циклуса код 56% болесника, уз максимално смањење М-протеина код око 20% болесника после осмог терапијског циклуса. Најчешћи нежељени ефекти трећег и четвртог степена према *WHO CTC* били су тромбоцитопенија код 28% болесника, периферна неуропатија код 12% и неутропенија код 11% испитаника [15, 16]. Бортезомиб је једини агенс који примењен сам омогућује повећање укупног преживљавања болесника и укупног терапијског одговора у релапсу мијелома, те га препоручују америчка и европска агенција за лекове, као и Републички фонд за здравствено осигурање Србије.

Међу главним циљевима терапијске примене нових агенса у релапсу мијелома су постизање што је могуће бољег терапијског одговора и продужење времена без потребе за применом терапије. Добра терапијска делотворност дексаметазона као монотерапијског модалитета у мијелому је позната, те је комбинација нових агенса с овим леком била логичан след у покушају остварења горенаведених циљева.

ЕФИКАСНОСТ НОВИХ ТЕРАПИЈСКИХ АГЕНСА У КОМБИНАЦИЈИ СА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Клиничке студије фазе 2 испитивања ефикасности комбинације талидомида и дексаметазона указале су на могућност постизања укупног терапијског одговора код 50% болесника с медијаном трајања одговора од 12 месеци [17]. Две велике клиничке студије фазе 3 (*MM-009*, *MM-010*) показале су значајно повећање укупног терапијског одговора (70%), уз постизање комплетне ремисије (енгл. *complete remission* – *CR*) према критеријумима Међународног панела за лечења мултиплот мијелома код 19% болесника и просечним временом до прогресије болести од 11 месеци након примене комбинације леналидомида и дексаметазона [12, 17, 18].

Комбинација бортезомиба и дексаметазона указала је на могућност постизања укупног терапијског од-

говора код 51% болесника са 11% *CR*, што је у односу на монотерапију бортезомибом значајно побољшање терапијског одговора уз превазилажење негативног прогностичког значаја специфичних цитогенетских поремећаја типа *t(4;14)* и *del 13* [19].

ПРИМЕНА КОМБИНАЦИЈЕ НОВИХ ТЕРАПИЈСКИХ АГЕНСА

Основ савремене терапије релапса мијелома јесте примена комбинованих терапијских режима. Окоснице ових терапијских модалитета су имуномодулаторни агенси и бортезомиб. Бортезомиб је високоделотворни комбинациони партнер који се одликује могућношћу комбиновања са широким спектром агенса због синергистичког и адитивног међусобног деловања. Овај инхибитор протеазома повећава и осетљивост резистентних ћелија мијелома на дејство других терапијских модалитета, попут дексаметазона, антрациклина и мелфалана [20].

ТЕРАПИЈСКЕ КОМБИНАЦИЈЕ БОРТЕЗОМИБА СА ДРУГИМ АГЕНСИМА

Клиничка студија фазе 3 којом је испитана примена комбинације пегилованог липозомалног доксорубицина са бортезомибом у односу на сам бортезомиб показала је могућност постизања *CR* и парцијалне ремисије (енгл. *partial remission* – *PR*) код 52% болесника с медијаном трајања од 10 месеци и медијаном времена до прогресије болести од 9,3 месеца. Најчешћи нежељени ефекти трећег и четвртог степена код 80% болесника испојили су се у виду неутропеније, тромбоцитопеније и тегоба у гастроинтестиналном тракту [21]. Додавање дексаметазона бортезомибу и адриамицину (*PAD*) даје још бољи терапијски ефекат постизањем *CR* и врло добре парцијалне ремисије (енгл. *very good partial remission* – *VGPR*) код 25% болесника и једногодишњим укупним преживљавањем 66% болесника. Нежељени ефекти трећег и четвртог степена су се одразили повећањем мијелотоксичности (48% болесника) и већом учесталом инфекцијом (15%), док повећане учесталости неуропатије није било (10%) [22].

Клиничке студије испитивања комбинације бортезомиба и алкилишућих агенса, попут циклофосфамида и малих доза мелфалана, указале су на могућност постизања *CR* и *PR* код 84%, односно 78% болесника и *CR* и *VGPR* код 40%, односно 38% болесника, без статистички значајног повећања мијелотоксичног ефекта оваквих терапијских комбинација [19]. Високоефикасним се показао протокол *VMPT* (бортезомиб, мелфалан, пронизон, талидомид) са *CR* и *VGPR* код 43% болесника, једногодишњим преживљавањем без прогресије болести код 61% и једногодишњим укупним преживљавањем код 84% болесника. Овакав терапијски модалитет је у изведеној клиничкој студији пратио неочекивано ниска инциденција нежељених ефек-

ката, попут инфекција (пет од 30 болесника) и неуропатија (два од 30 болесника) [23].

Резултате комбиноване терапије бортезомиба, имуномодулаторних агенса и дексаметазона показале су студије фазе 2. Терапијска комбинација *VTD* (бортезомиб, талидомид, дексаметазон) показала се делотворном у терапији посттрансплантационог релапса мијелома с постизањем *CR* и *PR* код 71% болесника и четворогодишњег укупног преживљавања код 23% болесника. Водећи нежељени ефекат трећег и четвртог степена била је мијелотоксичност [24]. Значајно повољан терапијски ефекат постиже се применом комбинације бортезомиба и дексаметазона с леналидомидом, с обзиром на *CR* и *VGPR* код 36% болесника, јер појаве неуротоксичности као нежељеног дејства нема [19].

Бортезомиб се показао као добар „партнер” и новијим терапијским агенсима који се налазе у фазама испитивања 1-2, попут вориностага и перифозина. Вориностат, инхибитор хистон-деацетилазе, изазива диференцијацију, односно апоптозу малигну хелија. Студије комбинације бортезомиба, вориностага и дексаметазона код болесника претходно лечених бортезомибом указале су на могућност постизања *PR* код 38% болесника уз нежељена дејства која су у 90% случајева била блага до умерена [25]. Перифозин је модулатор сигналне трансдукције и инхибитор молекуларног тзв. АКТ пута у преживљавању мијеломских хелија. Студије фазе 1 и 2 указују на следеће резултате комбиноване терапије бортезомибом, перифозином и дексаметазоном код болесника рефрактерних на терапију бортезомибом: *PR* код 12% и стабилна болест код 44% болесника, а медијана времена до прогресије болести 6,2 месеца. Најчешћи нежељени ефекти трећег и четвртог степена биле су цитопеније, пнеумонија и дисфункција бубрега, док смртни исход у вези с лечењем није забележен [24].

Висока делотворност бортезомиба као монотерапије и основе терапијских комбинација отворила је питање ефикасности поновног лечења бортезомибом. Резултати проспективне међународне студије фазе 2 указују на постизање укупног терапијског одговора код 63% болесника уз *CR* и смањење М-протеина веће од 75% код 13% болесника. Бољи терапијски одговор је добијен ако је интервал између ретретмана и претходног терапијског модалитета био дужи од шест месеци. Поновно лечење бортезомибом показало се као прихватљив терапијски модалитет којим се у значајној мери постиже повољан терапијски одговор. Испитивање сигурносног профила је указало на то да је и у ретретману он познат и да нема знакова кумулативне токсичности. Најчешће нежељено дејство трећег и четвртог степена била је тромбоцитопенија, док се периферна неуропатија трећег степена (али не и четвртог) јавила код 5% болесника [26].

Да је монотерапија бортезомибом ефикасна у релапсу и рефрактерном мијелому показале су студије *APEX* и *SUMMIT*. Обе су укључиле и испитивање постизања терапијског одговара у односу на постојање делеције хромозома 13, откривене метафазном

цитогенетском обрадом или методом *FISH*, као независног, неповољног прогностичког параметра. Резултати ових студија, који показују да не постоји статистички значајна разлика у проценту постигнутих терапијских одговора између болесника с високоризичним цитогенетским поремећајима типа *t(4;14)* и *del 13* и болесника без ових поремећаја (*SUMMIT*: 24% према 38%; *APEX*: 25% према 35%), указују на изражено дејство бортезомиба у превазилажењу неповољног прогностичког профила, као добре основе нових терапијских комбинација [27].

ТЕРАПИЈСКЕ КОМБИНАЦИЈЕ ИМУНОМОДУЛАТОРНИХ АГЕНСА СА ДРУГИМ ТЕРАПИЈСКИМ МОДАЛИТЕТИМА

Терапијска комбинација талидомида с мелфаланом и пронизоном (*MPT*) показала се ефикасном у индукционој фази лечења оболелих од мијелома. Интравенска примена мелфалана у комбинацији с талидомидом и пронизоном у релапсу мијелома показала се делотворном чак и код болесника који су претходно лечени талидомидом и дексаметазоном, јер је *CR* постигнут код 12% болесника, *PR* код 29% болесника, док је смањење М-протеина веће од 75% утврђено код 41% болесника. Стабилна болест је постигнута код 25% болесника, док је просечно преживљавање било девет месеци. Прихватљивост сигурносног профила овог терапијског протокола заснована је на појави нежељених дејстава у виду констипације трећег степена код 4% болесника и превасходно хематолошке токсичности (анемије код 32%, неутропеније код 33% и тромбоцитопеније код 12% болесника) [28].

Одличан терапијски одговор и дуге ремисије након лечења болесника у релапсу мултиплот мијелома постигнуте су применом терапијске комбинације талидомида, циклофосфамида и дексаметазона (*CTD*). Укупан терапијски одговор после три месеца лечења постигнут је код 83% болесника, уз *PR* код 55% и двогодишње преживљавање 66% болесника. Најчешћа нежељена дејства примењене терапије била су: констипација у 24%, сомноленција у 18%, инфекције у 13% и тромбоемболијске компликације у 7% случајева [29].

Изостанак неуротоксичности и мала учесталост тромботичних догађаја током монотерапије леналидомидом, као другим високопотентним терапијским агенсом у релапсу мијелома, покренуло је примену терапијских комбинација заснованих на примени овога лека. Комбинација леналидомида с адриамицином и дексаметазоном имала је за резултат постизање укупног терапијског одговора код 73% болесника и *CR* код 15%, с најчешћим нежељеним ефектима трећег и четвртог степена у виду неутропеније (32%) и тромбоцитопеније (13%), док су се инфективне и тромбоемболијске компликације јавиле код 5-6% болесника [30]. Леналидомид је комбинован кроз студију фазе 2 и са мелфаланом и пронизоном у виду *MPR* протокола, а резултати су показали *CR* и *PR* код 76% болесника и

VGPR код 30%. И ова терапијска комбинација је била праћена повећаном мијелотоксичношћу и ниском инциденцијом тромбозе дубоких вена [19].

Клиничка студија која је испитивала примену комбинације два најефикаснија монотерапеутика у релапсу мијелома, бортезомиба и леналидомида, уз додавање дексаметазона такође је показала висок проценат CR и PR (67% болесника) и CR и скоро комплетне ремисије (енгл. *near complete response* – nCr; 24% болесника), без знакова кумулативне токсичности [31].

Сумирајући приказане резултате клиничких студија савремених терапијских модалитета и њихових комбинација у лечењу болесника с релапсирајућим и рефрактерним мијеломом током последње деценије, може се закључити да је примена нових лекова значајно утицала на продужење преживљавања ових болесника, због чега овај сегмент лечења, за разлику од ранијег, преваходно палијативне природе, данас чини веома важан део целокупног лечења болесника с мултиплим мијеломом. Нови агенси и њихове комбинације показали су своју ефективност постизањем PR код 50-70% болесника и CR код скоро 40% болесника, уз просечно трајање терапијског одговора између шест и четрнаест месеци, продужење преживљавања и опште побољшање квалитета живота ових болесника. Најбољи резултати су добијени применом комбинације бортезомиба, дексаметазона, ДНК-оштећујућих агенса и имуномодулаторних лекова. Овакве терапијске комбинације показале су познат и прихватљив сигурносни профил без знакова кумулативне токсичности.

СМЕРНИЦЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА ТОКОМ РЕЛАПСА МУЛТИПЛОГ МИЈЕЛОМА

Принцип лечења болесника с релапсирајућим и рефрактерним мијеломом заснива се на индивидуализацији терапијског приступа у односу на: 1) време настанка релапса и трајање ремисије (рани – мање од једне године; средњи – од једне до три године; касни – дужи од три године), степен агресивности релапса и врсту примењене индукционе терапије и њену ефикасност, тј. степен и трајање терапијског одговора [32]. Терапијски избор зависи и од старости болесника, његовог клиничког налаза, постојања коштаных лезија, поремећаја функције бубрега, постојања периферне неуропатије, предиспозиције за тромбоемболијске догађаје, те постојања цитогенетских поремећаја с лошим прогностичким значајем (Схема 1) [19, 32].

ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ДУЖИНЕ ПОВОЉНОГ ТЕРАПИЈСКОГ ОДГОВОРА

Рани рецидив (ремисија краћа од једне године) указује на агресивни вид болести. Болесници с овим обликом болести могу се сматрати високоризичним, па је потребно интензивирати њихово лечење. Секвенцијал-

на примена нових терапијских модалитета уз могућност секундарне високодозне хемиотерапије индикована је уколико ремисија траје између једне и три године и тзв. просечног рецидива. У случају касног рецидива и ремисије дужи од три године, може се извести реиндукција иницијалном терапијом или применити комбинације засноване на новим терапијским модалитетима, уз наставак лечења високодозном хемиотерапијом и аутологном трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе (МЋХ) [32].

ЗАКЉУЧАК

Руководећи се наведеним резултатима и препорукама међународних центара, као и у складу с искуствима свих референтних центара, Српска мијеломска група је дала препоруке за лечење болесника с релапсирајућим и рефрактерним мултиплим мијеломом.

1. Рани релапс (ремисија краћа од једне године) и болесници млађи од 65 година:
 - Интензивни хемиотерапијски протоколи са бортезомибом (PAD, VDT-PACE) или TCED код болесника који у почетку нису лечени талидомидом.
2. Средњи релапс (ремисија 1-3 године) и болесници стари 65 година и старији:
 - Хемиотерапијске комбинације умереног интензитета са бортезомибом (MPV, бортезомиб и дексаметазон) или CTD код болесника који у почетку нису били лечени талидомидом.
3. Касни релапс (ремисија дужи од три године):
 - Поновити иницијално индукционо лечење;
 - Хемиотерапијске комбинације са бортезомибом или талидомидом код болесника код којих није био примењен иницијално.
4. Лечење након реиндукционе терапије:
 - По постизању CR или PR применити талидомид као терапију одржавања. Код болесника млађих од 65 година размотрити могућност аутологне, односно алогене трансплантације МЋХ с кондиционим протоколима смањеног интензитета [32-35].
5. Лечење примарно рефрактерних болесника:
 - Примарно резистентни непрогресивни болесници након индукционе терапије могу бити лечени применом тандем високодозне хемиотерапије праћене аутологном трансплантацијом МЋХ.
 - Примарно резистентни прогресивни болесници могу бити лечени новим модалитетима у оквиру клиничких студија [32].
6. Палијативна терапија:
 - Након другог, односно следећих рецидива може се применити палијативна терапија, која подразумева примену циклофосфамида у дози од 50 mg други дан p.o. или преднизона у дози од 30 mg други дан p.o., уколико болесник није пододан за даље интензивно хематолошко лечење [32-35].

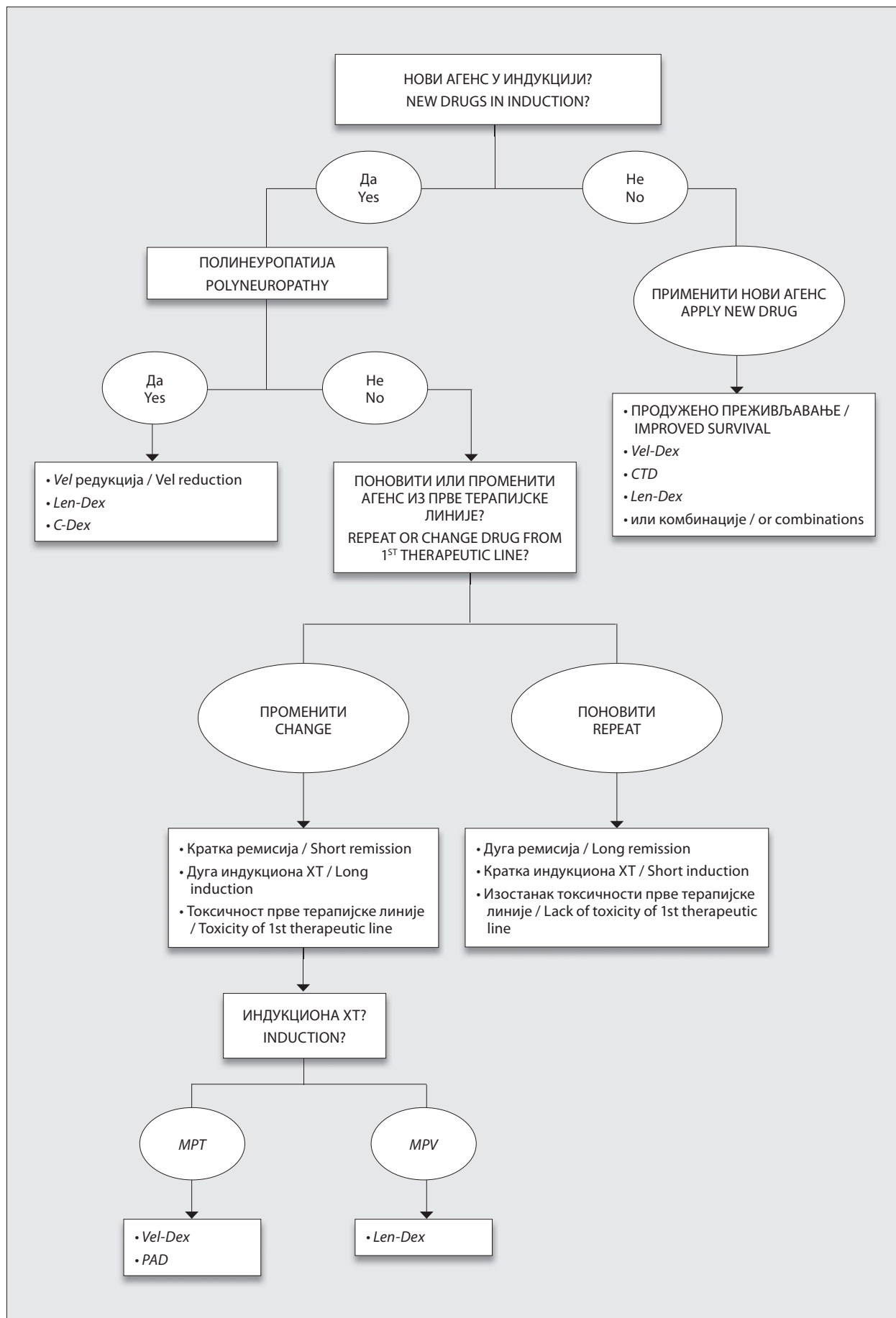


Схема 1. Алгоритам лечења болесника у релапсу мултиплг мијелома [32]
Scheme 1. Alorythm in the treatment of relapse of multiple myeloma [32]

LITERATURA

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111(5):2516-20.
- Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, Anaissie E, Tricot G, van Rhee F, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in tital therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol*. 2008; 140(6):625-34.
- Savić I, Pejin D. Dijagnostika i terapija reoloških poremećaja u akutnim leukemijama. *Acta Fac Med Naiss*. 2002; 19:91-6.
- Savić I. Terapija mijelodisplastičnog sindroma. *Medicina danas*. 2006; (3-4):216-23.
- Savić I, Urošević I, Popović S, Balint B. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju mijelodisplastičnog sindroma. *Anest Rean Trans*. 2005; 33:109-16.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma (leading article). *Leukemia*. 2006; 20(9):1467-73.
- Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. ASH/FDA Panel on Clinical Endpoints in Multiple Myeloma. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(2):231-9.
- Savić I. Terapijski efekat vitamina E kao farmakoreološkog leka i antioksidanta na reološke osobine eritrocita u pacijenata sa akutnom leukemijom. *Acta Fac Med Naiss*. 2002; 19:102-6.
- Savić I, Popović S, Urošević I. Molekulske osnove patogeneze mijelodisplastičnog sindroma. *Medicina danas*. 2006; (3-4):209-15.
- Raab SM, Podar K, Breitkreutz I, Richardson P, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009; 374(9686):324-9.
- Caers J, Vande Broek I, De Raeye H, De Raeye H, Michaux L, Trullemans F, et al. Multiple myeloma – an update on diagnosis and tretment. *Eur J Haematol*. 2008; 81(5):329-43.
- Dimopoulos M.A, Kastritis E. The role of novel drugs in multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2008; 19(7):121-7.
- Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M. The current status of thalidomide in the management of multiple myeloma. *Acta Haematol*. 2005; 114(1):3-7.
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomised phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108(10):3458-64.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Extended follow-up a phase 3 trial in relapse myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007; 110(10):3557-60.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapse, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348(26):2609-17.
- Blade J, Rosinol L. Changing paradigms in the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 2009; 94(2):163-6.
- Avet-Loiseau H, Soulier J, Femand JP, Avet-Loiseau H, Soulier J, Femand JP, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexaméthasone. *Leukemia*. 2010; 24(3):623-8.
- Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, et al. IMWG. International Myeloma Working Group Guidelines for The Menagment of Multiple Myeloma patients ineligibile for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23(10):1716-30.
- American Cancer Society. Detailed Guide: Multiple Myeloma. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25):3892-901.
- Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, Doxorubicin and Dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2008; 19(6):1160-5.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Pregno P, Pescosta N, Callea V, et al; Italian Multiple Myeloma Network; Gruppo Italiano malattie Ematologicche dell Adulto. Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2007; 109(7):2767-72.
- Richardson PG, Hideshima T, Mitsiades C, Anderson KC. The emerging role of novel therapies for the treatment of relapsed myeloma. *J Nath Compr Canc Netw*. 2007; 5(2):149-62.
- Badros A, Burger AM, Philip S, Niesvizky R, Kolla SS, Goloubeva O, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(16):5250-7.
- Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*. 2009; 144(2):169-75.
- Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007; 21(1):151-7.
- Palumbo A, Avonto I, Bruno B, Ambrosini MT, Bringhen S, Cavallo F, et al. Intravenous melphalan, talidomide and prednisone in refractory and relapsed multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2006; 76(4):273-7.
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A, Barrenetxea C, et al. The oral combination of talidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2004; 18(4):856-63.
- Baz R, Walker E, Karam MA, Choueiri TK, Jawde RA, Bruening K, et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma:safety and efficacy. *Ann Oncol*. 2006; 17(12):1766-71.
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108(10):3458-64.
- San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patinets with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*. 2008; 26(16):2761-6.
- Harousseau JL, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2008; 19(2):1155-7.
- Rajkumar SV, Kyle R. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. In: Tefferi A, Rajkumar SV, Kantarjian MH, editors. *Neoplastic Hematology – Diagnosis and Treatment*. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2006. p.156-68.
- Durie GB, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003; 4(6):379-98.

Clinical Efficacy of Novel Therapeutic Combinations in the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Myeloma

Ivanka Savić, Stevan Popović

Clinic of Haematology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Despite all advances in the treatment of patients with multiple myeloma, relapse is a constant event in this disease. Novel therapeutic agents like proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs and their combinations have improved overall survival in patients with relapsed or refractory myeloma, with partial remission achieved in 50-70% and median duration of 6-14 months, as well as the quality of life of these patients. The novel therapeutic agents presented known and acceptable safety

profile. The choice of the appropriate regimen is depending on components of initial therapy, degree of response and remission duration, patient's status like age, performance status, renal function impairment, pre-existing medical toxicity, cytogenetic abnormalities and, at the other side, aggressiveness of relapsed disease.

Keywords: myeloma; relapse; immunomodulatory drugs; proteasome inhibitors