

Súčasný trendy v liečbe mnohopočetného myelómu – subkutánne podávaný inhibítor proteazómu

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol¹, MUDr. Ľubica Váleková, PhD.¹, MUDr. Emília Flochová, PhD.¹, MUDr. Janka Baňáková², MUDr. Hilda Šajgalíková³, MUDr. Miroslav Šimek, PhD.³, MUDr. Alexander Varga⁴

¹Klinika hematológie a transfuziológie JLF v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, UN Martin

²Hematologické oddelenie FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Hematologické oddelenie FN Nitra

⁴Hematologická ambulancia, FNŠP Nové Zámky

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorová choroba, ktorá vzniká nekontrolovanou proliferáciou a akumuláciou neoplasticky transformovaných elementov B-bunkovej línie charakteru plazmocytov, sprevádzaná produkciou M-proteínu a s prejavmi orgánovej dysfunkcie. Z epidemiologického hľadiska je druhou najčastejšou hematologickou malignitou. V ostatných rokoch sa dosiahli značné pokroky v liečbe, jej cieľom je dosiahnutie kompletnej remisie. Aj keď MM nie je vyliečiteľná choroba, máme k dispozícii niekoľko terapeutických možností, ktoré nám pomáhajú kontrolovať priebeh tejto malignity. Terapia založená na bortezomibe je štandardná liečebná stratégia u pacientov s novodiagnostikovaným aj relabujúcim MM. Ako plnohodnotná alternatíva k intravenóznemu podaniu bortezomibu sa ukazuje jeho aplikácia subkutánnou cestou. V tomto článku sumarizujeme doterajšie domáce a zahraničné skúsenosti s používaním subkutánneho bortezomibu.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm (MM), subkutánna liečba MM, periférna polyneuropatia, účinnosť liečby, nežiaduce účinky.

Current treatment trends for multiple myeloma – subcutaneous administration of proteasome inhibitor

Multiple myeloma (MM) is a neoplasia that arises from an uncontrolled proliferation and accumulation of the neoplastic transformed B-cell line, with the characteristics of plasmocytes, accompanied by the production of M-protein and signs of the organ dysfunction. Due to the epidemiological studies MM is the second most frequent hematological malignancy. Many important advances in the treatment have been made in recent years. The goal of treatment is to bring about a complete remission of the disease. Although MM has no cure, we have made several treatment options for cancer control. Bortezomib-based therapies are suggested as standards of care in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. As an value alternative to intravenous delivery, subcutaneous administration of bortezomib could be a good option for patients. This article summarizes the current domestic and international experiences with the use of subcutaneous bortezomib.

Key words: multiple myeloma (MM), subcutaneous treatment of MM, peripheral polyneuropathy, treatment efficacy, adverse effects.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 107–110

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nevyliečiteľné lymfoproliferatívne ochorenie. Vzniká klonovou proliferáciou a akumuláciou nádorových myelómových buniek vzniknutých transformáciou B-lymfocytov zárodočného centra folikulu lymfatického tkaniva. Takto transformovaný lymfocyt sa pri migrácii usadzuje v kostnej dreni, v ktorej prebieha jeho diferenciacia do zrelej myelómovej bunky (1). Z epidemiologického hľadiska sa zaraďuje medzi najčastejšie maligne hematologické ochorenia a zároveň je najvýznamnejší reprezentant maligných monoklonových gamapatií (MG) (2). Vyznačuje sa veľkou klinickou variabilitou, vyplývajúcou z génového polymorfizmu, zapríčineného environmentálnymi onkogénnymi faktormi (3), s premenlivým ohlasom na liečbu. Liečebná stratégia MM prešla v posledných rokoch značným vývojom. Dostupnosť nových liekov (bortezomib, lenalidomid, talidomid...) rozšírila možnosti liečby, predĺžila celkové prežítie a zlepšila kvalitu života.

Bortezomib

Tento inhibítor proteazómu 26S reprezentuje novú terapeutickú stratégiu s významným vplyvom na mnohopočetné patogenetické signálne cesty pri MM. Bortezomib spôsobuje inhibíciu proteolytickej aktivity proteazómu, čo vedie k zvýšeniu nukleárneho faktora κB (NF-κB) a akumulácii proteínov, ako napríklad inhibítorov cyklín-dependentných kináz, čím sa inhibuje bunkový cyklus, a tým mitotická proliferácia nádorových buniek. Dochádza aj k inhibícii angiogenézy a metastázovania. Navyše, nádorové bunky sú na bortezomib citlivejšie v porovnaní so zdravými bunkami (4). Na základe predklinických pozorovaní a povzbudivých výsledkov klinických štúdií fázy I bol bortezomib ďalej testovaný aj vo fázach II a III u pacientov nielen s novodiagnostikovaným, ale aj relabujúcim/refraktérnym MM. Bortezomib bol skúmaný v rámci niekoľkých rôznych indukčných režimov (5). Randomizovaná štúdia (vo fáze III) francúzskej myelómovej skupiny IFM skúmala kombináciu bortezomibu plus

dexametazónu. Ukázalo sa, že táto kombinácia je signifikantne lepšia ako VAD režim (vinkristín, antracyklín, kortikoid) so zreteľom na postindukčnú a posttransplantačnú odpoveď. Rovnako lepšie bolo aj 2-ročné PFS (obdobie bez progresie) (6). Kombinácia bortezomibu s melfalanom a prednizónom (VMP režim) bola sledovaná v štúdií VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma). Liečba režimom VMP zvýšila množstvo kompletných remisií, mieru dosiahnutých odpovedí a predĺžila celkové prežítie v porovnaní s režimom MP (7). Liek má jasný toxický profil s predvídateľným výskytom nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky patria trombocytopenia (35 %), leukopénia (19 %), periférna neuropatia (36 %), únava (6 %) a spektrum vedľajších toxicít, ako sú nevoľnosť, vracanie a hnačky (7,6 %) (5). Na druhej strane má bortezomib pravdepodobne aj protektívny antitrombotický účinok u pacientov s MM. Toto tvrdenie je podporené *in vitro* štúdiou o vplyve bortezomibu na agregáciu krvných doštičiek a o jeho vplyve na uvoľňovanie

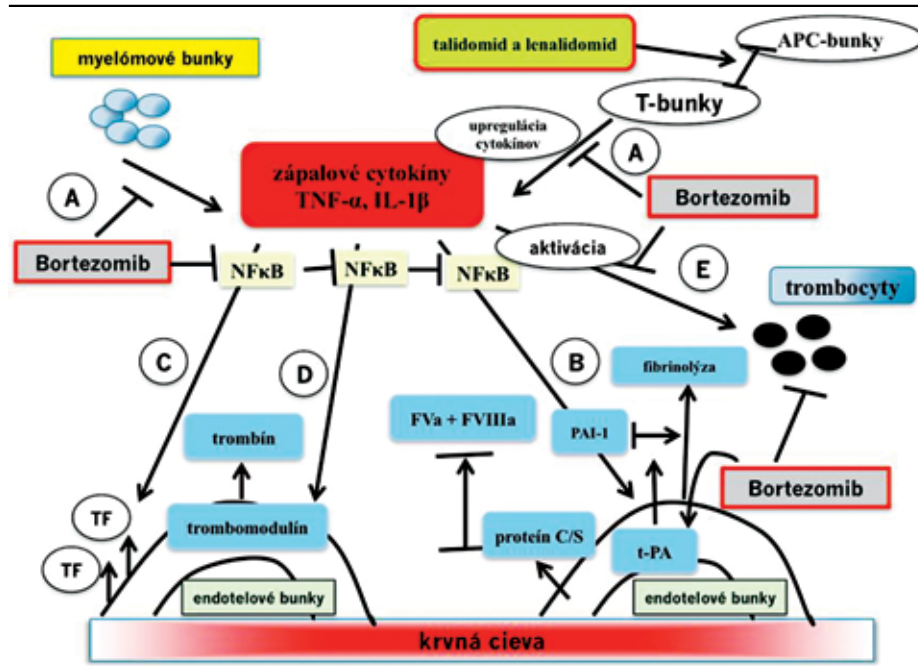
ATP (adenozíntrifosfát) z ľudských trombocytov. Preukázala sa závislosť od dávky a času vplyvajúca na agregáciu indukovanú ADP (adenozíndifosfát) a ATP uvoľňovacia reakciu indukovanú kolagénom v plazme bohatej na trombocyty (8). Iný možný mechanizmus, ktorý by mohol odôvodniť ochranný účinok bortezomibu, je vysvetlený na obrázku (9). Kľúčovým mechanizmom pôsobenia bortezomibu je inhibícia aktivity NF- κ B prostredníctvom prevencie degradácie proteazómu cez inhibitor plkB α . NF- κ B hrá úlohu aj v expresii PAI-1 (inhibitor aktivátora plazminogénu), vďaka čomu dochádza k inhibícii fibrinolýzy (10, 11). Tak isto bol dokázaný aj vplyv na „down-reguláciu“ tromboomodulínu (12) a „up-reguláciu“ tkanivového faktora (13).

Subkutánne aplikovaný bortezomib

Intravenózne podanie bortezomibu je štandardom, ale subkutánna aplikácia je jeho plnohodnotnou alternatívou. Odporúčanou dávkou bortezomibu pri intravenóznom podaní je 1,3 mg/m², ktorý je podávaný 1., 4., 8., 11. deň 21-dňového cyklu (14). Subkutánne podanie eliminuje potrebu opakovaného intravenózneho prístupu alebo zavedenia centrálnej venózne kanyly, zlepšuje sa komfort pacienta (14, 15). Subkutánnym podaním sa zaoberalo niekoľko štúdií: *Moreau et al. (2011)* (14) vypracovali randomizovanú štúdiu fázy III (MMY-3021) realizovanú v 10 krajinách. Porovnávala sa účinnosť, toxicita, farmakokinetika a farmakodynamika subkutánneho verus intravenózneho bortezomibu. Do štúdie bolo zaradených 222 pacientov, ktorí mali za sebou minimálne jednu líniu liečby. Boli randomizovaní v pomere 2 : 1 (subkutánne verus intravenózne podanie). Pacienti v oboch ramenách dostávali 1,3 mg/m² bortezomibu podávaného dvakrát týždenne (1., 4., 8. a 11. deň) s následným jednotýždňovým odpočinkom. Celkovo bolo podaných 8 cyklov liečby. Pacientom, ktorí dosiahli \leq parciálnu remisiu po 4 cykloch, bol pridaný dexametazón. Primárnym cieľom štúdie bola miera celkových odpovedí po 4 a 8 cykloch (tabuľka 1).

Liečba v oboch ramenách bola dobre tolerovaná. Incidencia a typ nežiaducich účinkov v oboch liečebných skupinách bol podobný. Avšak subkutánne podanie bolo spojené so signifikantne nižšou mierou výskytu a závažnosti periférnej neuropatie. Reakcia v mieste vpichu bola hlásená len u 9 pacientov (6 %) v ramene so subkutánnym podaním lieku. Všetky reakcie v mieste vpichu ustúpili do 6 dní. Použité boli krémy obsahujúce kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká u 4 z 9 pacientov.

Obrázok. Efekt bortezomibu na endotelové bunky, trombocyty, koagulačný systém vrátane vplyvu na nukleárny faktor (NF) κ B. Bortezomib: (A) blokáda účinku T-buniek, (B) inhibícia „up-regulácie“ PAI-1 (inhibitor aktivátora plazminogénu) závislej od NF- κ B, čím sa blokuje fibrinolýza, (C) inhibícia „up-regulácie“ tkanivového faktora (TF) sprostredkovanej NF- κ B, (D) inhibícia „down-regulácie“ tromboomodulínu sprostredkovanej NF- κ B, (E) inhibícia doštičkovej aktivity.



Tabuľka 1. Dosažené odpovede v štúdiu MMY-3021 (prevzaté a upravené od Moreau P, et al., Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12:431-440)

	intravenózne podanie	subkutánne podanie
po 4 cykloch		
celková miera odpovedí	42 %	42 %
kompletná remisia	8 %	6 %
veľmi dobrá parciálna remisia	3 %	4 %
po 8 cykloch		
celková miera odpovedí	52 %	52 %
kompletná remisia	12 %	10 %
veľmi dobrá parciálna remisia	3 %	5 %

Moreau et al. (2012) (16). Táto štúdia analyzovala vplyv demografických premenných a vplyv miesta vpichu. Ukázalo sa, že body mass index (BMI), celková telesná plocha (BSA) a vek neovplyvňujú systémovú expozíciu bortezomibu podaného subkutánnou verus intravenóznou cestou. Navyše autori ukázali, že neexistuje rozdiel vo farmakokinetike a farmakodynamike, ak sa aplikuje subkutánnym bortezomibom do stehna alebo brucha.

Larocca et al. (2013) (17). Realizovaná bola multicentrická trojramenná štúdia klinickej fázy II, ktorá mala za cieľ vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť redukovanej dávky subkutánnym podávaného bortezomibu raz týždenne u starších pacientov s novodiagnostikovaným MM. Presnejšie povedané, u pacientov so symptomatickým MM, \geq 75 rokov alebo $<$ 75 rokov s komorbiditami (poruchy srdcovej činnosti, pečene, pľúc a obli-

čiek). Liečba pozostávala z deviatich 35-dňových cyklov subkutánnym podávaného bortezomibu (1,3 mg/m²; 1., 8., 15. a 22. deň) a perorálne podávaného prednizónu (VP) alebo VP s cyklofosfamidom (50 mg trikrát týždenne) (VCP), alebo VP s melfalanom (2 mg trikrát týždenne) (VMP). Následne sa pokračovalo s udržiavacou liečbou subkutánnym bortezomibom počas 28-dňového cyklu, pričom bortezomib bol podávaný 1. a 15. deň až do progresie ochorenia. Do štúdie bolo zaradených 152 pacientov. Celková miera odpovedí vo VP a VCP ramene bola 67 % (kompletné remisie 14 % VP rameno a 8 % VCP rameno) a v ramene s melfalanom 80 % (16 % kompletná remisia). Pri mediáne sledovania 21 mesiacov sa celková miera prežitia medzi jednotlivými ramenami signifikantne neodlišovala. Väčšina hematologickej toxicity bola stupňa 1 a 2 (2 – 6 % pacientov malo stupeň

Tabuľka 2. Výskyt periférnej neuropatie (PN) (prevzaté a upravené podľa Moreau P, et al., Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12:431–440)

	Štúdiá Moreau et al. (14)	Retrospektívna analýza
	Bortezomib s.c. (n = 148)%	Bortezomib s.c. (n = 56)%
Všetky PN	38	33,9
stupeň ≥ 2 , %	24	8,9
stupeň ≥ 3 , %	6	3,5
Rizikové faktory PN, %		
PN stupňa 1 na začiatku		7
cukrovka		16
predchádzajúca expozícia neurotoxínom		1,7

Tabuľka 3. Účinnosť liečby (prevzaté a upravené podľa Moreau P, et al., Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12:431–440)

	Retrospektívna analýza (subkutánný bortezomib)	Štúdiá Miguel et al. (7) (intravenózný bortezomib)
	VMP (n = 23)	VMP (n = 337)
Celková miera odpovedí	20 (86 %)	251 (74 %)
kompletná remisia	8 (34 %)	111 (33 %)
veľmi dobrá parciálna remisia	3 (13 %)	28 (8 %)
parciálna remisia	9 (39 %)	112 (33 %)
bez zmeny	1 (4 %)	79 (23 %)
progresia ochorenia	2 (8 %)	3 (2 %)
nebolo hodnotené	0	2 (17 %)

≥ 3). Periférna neuropatia stupňa ≥ 3 bola hlásená u 6 % pacientov v každom ramene.

Sidana et al. (2013) (18). Retrospektívna analýza, ktorá mala za cieľ stanoviť účinnosť liečby a riziko rozvoja neuropatie u pacientov s MM a amyloidózou liečených subkutánnym bortezomibom podávaným raz týždenne. Do štúdie bolo zaradených 124 pacientov (81 % malo MM, 12 % amyloidózu a 7 % obe ochorenia). Pacienti boli stratifikovaní do troch skupín líšiacich sa frekvenciou podávania a cestou aplikácie liečby. V skupine, kde sa bortezomib podával subkutánne raz týždenne, pacienti mali najvyššiu mieru už preexistujúcej neuropatie 27 %. I napriek tomu týždenné subkutánne podávanie vyústilo do najnižšej miery výskytu periférnej neuropatie v porovnaní s ostatnými režimami.

Rifkin et al. (2013) (19). Realizovaná neintervenčná, retrospektívna, observačná štúdia, ktorá mala za cieľ stanoviť vplyv cesty podávania na dávku, frekvenciu podávania a čas na zníženie dávky u predtým neliečených pacientov s MM. Do štúdie bolo zaradených 1 058 pacientov, z toho 652 (62 %) dostávalo pôvodne intravenózný bortezomib a 406 pacientov (38 %) subkutánný bortezomib. Priemerná hodnota dávky bortezomibu podaného za mesiac intravenózne

bola 5,78 mg/m² verzus 6,09 mg/m² ($p = 0,02$). Navyše u 20 % pacientov, ktorým bol bortezomib podaný intravenózne, došlo v priebehu 16 týždňov k zníženiu dávky verzus 14 % pacientov pri subkutánne aplikovanom bortezomibe.

Zhrnutie vykonaných štúdií. Údaje zo spomenutých prác ukazujú, že účinnosť subkutánne podávaného bortezomibu je porovnateľná s účinnosťou intravenózneho bortezomibu. Subkutánný bortezomib má lepší bezpečnostný profil a je alternatívou k intravenózne aplikácii u pacientov s MM. Výsledky podávania subkutánného bortezomibu aj pri refraktérnom/relabujúcom MM ukazujú dobrú znášanlivosť liečby s nízkym výskytom periférnej neuropatie a zároveň nezmenenú účinnosť liečby. Lepšia znášanlivosť je spojená s dlhším obdobím trvania liečby a vyššou intenzitou dávky v porovnaní s parenterálnym bortezomibom.

Skúsenosti niektorých pracovísk v Slovenskej republike so subkutánnou formou aplikácie bortezomibu

Do našej retrospektívnej analýzy bolo zaradených 56 pacientov (32 mužov a 24 žien) s potvrdenou diagnózou MM, ktorí boli liečení

na hematologických pracoviskách v Martine, Banskej Bystrici, Nitre a Nových Zámkoch. Údaje boli od lekárov získavané dotazníkovou formou. Priemerný vek pacientov bol 68,7 roku (rozšah 48 – 82 rokov). Pacienti, ktorí dostávali v predchádzajúcej liečbe intravenózný bortezomib, neboli do analýzy zaradení. Tridsaťdeväť percent pacientov absolvovalo len jednu líniu liečby, a to schému VMP (bortezomib, prednizón, melfalan). Priemerný počet cyklov bol 8,2 (rozšah 4 – 9). Šesťdesiatjeden percent pacientov absolvovalo v minulosti dve až šesť línií terapie. V rámci nich boli použité napríklad tieto chemoterapeutické schémy: CAD/VAD (cyklofosfamid/vinkristín, doxorubicín a dexametazón), VCAP/VMCP (vinkristín, cyklofosfamid, doxorubicín/melfalan, prednizón), MP (melfalan, prednizón), monoterapia kortikoidmi, terapeutické režimy obsahujúce lenalidomid a podobne. V tejto skupine pacientov bol bortezomib súčasťou nasledujúcich liečebných režimov: VD (bortezomib a dexametazón), CVD junior/senior (cyklofosfamid, bortezomib a dexametazón), BDD/PAD (bortezomib, doxorubicín/peglyovaný lipozomálny doxorubicín a dexametazón), pričom priemerný počet cyklov s bortezomibom bol 7,1 (rozšah 4 – 11). Subkutánný bortezomib bol podávaný do stehna, abdomenu, ale aj ramien. Miesto aplikácie lieku sa pravidelne menilo (nikdy nie dve následné podania bortezomibu na to isté miesto). Najčastejším nežiaducim účinkom bola reakcia v mieste podania, a to: erytém u 62 % pacientov a mierna bolesť. U jedného pacienta sa vyskytla podkožná indurácia a väčší erytém, ktorý však spontánne ustúpil do 8 dní. Tieto nežiaduce účinky boli prechodné, bez potreby terapeutického zásahu. Niektorí pacienti si doma chladili miesto aplikácie studeným obkladom. Výskyt periférnej neuropatie bol pozorovaný u 33,9 % pacientov liečených subkutánnym bortezomibom. Vo väčšine prípadov išlo o periférnu neuropatiu stupňa 1, len 3,5 % pacientov malo stupeň vyšší ako 2. Dvaja pacienti vyžadovali prechodnú redukciu dávky bortezomibu. Žiadny pacient však neprerušil liečbu z dôvodu objavenia sa periférnej neuropatie. Podrobný prehľad výskytu periférnej neuropatie je v tabuľke 2.

Účinnosť subkutánného bortezomibu ako súčasť VMP režimu bola porovnaná s výsledkami štúdie VISTA (VMP režim s intravenóznym bortezomibom). Celková miera odpovedí (hodnotených podľa International Myeloma Working Group – IMWG kritérií) bola pri VMP režime so subkutánnym bortezomibom 86 % (kompletnú remisiu dosiahlo 34 % pacientov) verzus 74 % pacientov (kompletná remisia 33 %) pri VMP

režime s intravenóznym bortezomibom. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3.

Inapriek malej skupine pacientov hodnotených v našej analýze tieto výsledky naznačujú, že subkutánne podanie bortezomibu je rovnako účinné ako intravenózne podanie s výrazne lepšími výsledkami v bezpečnostnom profile. Subkutánne podanie malo akceptovateľnú lokálnu toxicitu. Navyše subkutánny bortezomib mohol byť použitý namiesto intravenózneho pri vysokoúčinných kombinačných režimoch, ktoré vyžadujú týždenné dávkovanie bortezomibu s cieľom ďalšej redukcie výskytu polyneuropatie.

Záver

V súčasnosti už máme k dispozícii veľké množstvo informácií o účinnosti bortezomibu v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi u pacientov s novodiagnostikovaným alebo refraktérnym/relabujúcim MM. Bortezomib sa považuje za kľúčový liek liečby MM. Avšak aj on má určité limity, ktoré sa musia brať do úvahy. Prvým z nich je toxicita, a to najmä periférna neuropatia. Druhým z nich je cesta podania (intravenózne/subkutánny prístup) a tretím je frekvencia dávkovania (jeden/dvakrát týždenne). Aké boli doterajšie spôsoby optimalizácie liečby bortezomibom?

Prvou optimalizačnou snahou bola úprava konvenčného režimu podávania. V štúdií APEX pacienti spoiatku dostávali liečbu dvakrát týždenne intravenózne počas ôsmich cyklov, potom pokračovali v terapii jedenkrát týždenne počas 35-dňového cyklu (1., 8., 15. a 22. deň) (20). S podobným princípom prechodu na jednotýždňové podávanie bortezomibu pracovala aj štúdia VISTA. V oboch prípadoch mala táto zmena v podávaní bortezomibu za následok zníženie výskytu nežiaducich účinkov, avšak účinnosť liečby nebolo možné zhodnotiť (7, 21). Ďalším možným prístupom je použitie bortezomibu jedenkrát za týždeň, ale pri vyššej dávke (1,5 mg/m² alebo 1,6 mg/m² versus 1,3 mg/m²), najmä vtedy, ak je bortezomib použitý v kombinácii s iným liekom (22, 23). Znížená frekvencia podávania bortezomibu bola všeobecne spojená so znížením toxicity vrátane zníženia rizika rozvoja cytopénie a periférnej neuropatie. Zníženie frekvencie podávania neohrozilo účinnosť liečby (21). Tretím prístupom je zmena cesty podávania bortezomibu z intravenózne na subkutánnu bez zmeny frekvencie podávania a dávky. Tento prístup bol overený vo veľkej randomizovanej štúdií MMY-3021. Výsledky neukázali žiadne významné rozdiely v účinnosti liečby medzi intravenóznym a subkutánnym bortezomi-

bom. Ukázalo sa však, že riziko rozvoja periférnej neuropatie je významne nižšie pri subkutánnom podávaní (14). Ak zoberieme do úvahy tieto výsledky, zistíme, že subkutánna aplikácia je naozaj realizovateľná a vhodná u pacientov s MM. Subkutánne podávanie uľahčuje liečbu najmä u tých pacientov, ktorí majú zlý venózný prístup, preexistujúcu periférnu polyneuropatiu a zároveň znižuje výskyt a aj závažnosť tejto komplikácie. Podanie v ambulancii zaberie aj menej času a v budúcnosti by mohla byť umožnená aj domáca aplikácia lieku. Incidencia výskytu periférnej neuropatie je štatisticky nižšia, a to i napriek tomu, že celkové množstvo aplikovaného bortezomibu pri subkutánnom podávaní je v konečnom dôsledku vyššie. Je dôležité mať na pamäti, že liečba bortezomibom sa môže spájať aj s inými závažnými nežiaducimi účinkami (myelosupresia, herpes zoster...). Liečba stále vyžaduje kontrolu krvného obrazu a základnej biochémie minimálne jedenkrát za cyklus (21). Niektoré otázky však ostávajú otvorené i naďalej, ako napríklad pochopenie mechanizmov zníženej výskytu periférnej neuropatie a podobne. Záverom však možno konštatovať, že subkutánna aplikácia bortezomibu predstavuje ďalší krok dopredu v liečbe MM.

Literatúra

- Kubisz P, et al. Hematológia a transfuziológia. Bratislava, Grada; 2006:323.
- Bladé J. Multiple myeloma: Diagnosis, staging and criteria of response. *Hematology*. 2007;1:102–107.
- Sakalová A. Význam molekulovo-genetických analýz v patogenéze mnohopočetného myelómu a Waldenströmovej makroglobulinémie. *i-med*, 2011;1:1–22.
- Mladosičová B, et al. Molekulové mechanizmy patogénny nádorov. Bratislava, SAP; 2011:123.
- Tóthová E. Možnosti liečby mnohopočetného myelómu. *Onkológia (Bratisl.)*. 2007;2:15–18.
- Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): Updated results of the IFM 2005/01 trial. Presented at the 2008 meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, California, December 7, 2008.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–917.
- Avcu F, Ural AU, Cetin T, et al. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res*. 2008;121:567–571.
- Zanagari M, Fink L, Zhan F, Tricot G.. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: Review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clinical Lymphoma, Myeloma and leukemia*. 2011;11(2):228–236.
- Miler SC, Huang R, Sakamuru S, et al. Identification of known drugs that act as inhibitors of NF-kappaB signaling and their mechanism of action. *Biochem Pharmacol*. 2010;79:1272–1280.
- Li ZW, Chen H, Campbell RA, et al. NF-kappaB in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:391–399.
- Sohn RH, Deming CB, Johns DC, et al. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor- kappa B. *Blood*. 2005;105:3910–3917.
- Li YD, Ye BQ, Zheng SX, et al. NF-kappaB transcription factor p50 critically regulates tissue factor in deep vein thrombosis. *J Biol Chem*. 2009;284:4473–483.
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12:431–440.
- Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*. 2002;100:768–773.
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Clin Pharmacokin*. 2012; 51(12): 823-29.
- Larocca A, Cavallo F, Magarotto V, et al. Reduced Dose-Intensity Subcutaneous Bortezomib Plus Prednisone (VP) Or Plus Cyclophosphamide (VCP) Or Plus Melphalan (VMP) For Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Older Than 75 Years Of Age. Data presentation at the 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); 2013; December 7-10: New Orleans, Louisiana.
- Sidana S, Faiman B, Elson P, et al. Neuropathy and Efficacy Of Weekly Subcutaneous Bortezomib In: Myeloma and AL Amyloidosis. Poster presentation at the 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); 2013; December 7-10: New Orleans, Louisiana.
- Rifkin R. Impact of route of bortezomib administration on dose intensity, frequency of dose reductions, and time to dose reduction in previously untreated patients with multiple myeloma. Poster presentation at the 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); 2013; December 7-10: New Orleans, Louisiana.
- 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.
- Mateos MV, San Miguel JF. Safety and efficacy of subcutaneous formulation of bortezomib versus the conventional intravenous formulation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(2):117–124.
- Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:934–941.
- Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:5101–5109.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie,
UNM a JLF UK BA
Kollárova 2, 036 95 Martin
durochudej@pobox.sk