

Odległe wyniki leczenia szpiczaka mnogiego są niezadowalające i wydaje się, że obecnie dostępne cytostatyki osiągnęły już kres możliwości terapeutycznych. Poszukuje się więc nowych punktów uchwytu dla terapii szpiczaka. Zeszłoroczną Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii przyznano za badania nad proteasomem, kompleksem enzymatycznym, odgrywającym ważną rolę w wewnątrzkomórkowej degradacji białek, w tym białek, które uczestniczą w regulacji cyklu komórkowego, aktywacji czynników transkrypcji oraz apoptozie. Bortezomib jest silnym inhibitorem proteasomu, który został zarejestrowany do leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. W konsekwencji zablokowania proteasomu dochodzi do zahamowania wzrostu nowotworu. Liczne badania kliniczne wykazały, że bortezomib jest skuteczny u chorych po niepowodzeniu dwóch lub więcej rzutów terapii u chorych na szpiczaka mnogiego. Blisko połowa z tych chorych ma szansę na uzyskanie remisji. Zastosowanie bortezomibu pozwala na 2-krotne wydłużenie czasu do progresji oraz prawie 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego w stosunku do chorych otrzymujących kolejny rzut chemioterapii. Leczenie jest dobrze tolerowane, a w trakcie leczenia bortezomibem opisano poprawę jakości życia chorych, głównie z powodu ustępowania przewlekłego bólu i zmęczenia. Istnieją doniesienia o stosowaniu bortezomibu jako terapii ratującej po chemioterapii wysokodawkowej z allogenicznym przeszczepem szpiku. Aktualnie trwają badania nad możliwością skojarzenia bortezomibu z cytostatykami oraz próby jego stosowania w innych nowotworach hematologicznych i litych.

Słowa kluczowe: oporny/nawrotowy szpiczak mnogi, proteasom, apoptoza, bortezomib.

Bortezomib – w świetle Nagrody Nobla 2004 Nowe perspektywy leczenia szpiczaka mnogiego

*Bortezomib – in the light of the 2004 Nobel Prize
New perspectives in multiple myeloma treatment*

Krzysztof Krzemieniecki

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

Wstęp

Odkrycie proteasomu i badania nad jego rolą datują się na lata 80. poprzedniego stulecia. Uhonorowaniem tych badań jest zeszłoroczna Nagroda Nobla z dziedziny chemii dla Aarona Ciechanovera, Avrama Hershko oraz Irwina Rose, którzy wykazali, że komórki naznaczają białka przeznaczone do zniszczenia, chemicznym *pocatunkiem śmierci* [1–4]. W wyniku degradacji tych białek dochodzi do istotnych zmian czynnościowych w obrębie komórek. Konsekwencją tego odkrycia są intensywne badania nad całą rodziną leków skierowanych na interakcję z proteasomem. Pierwszym tego typu, dostępnym od zeszłego roku lekiem jest bortezomib (Velcade®), zarejestrowany do leczenia szpiczaka plazmocytozowego. Jego wprowadzenie na rynek było krokiem, który poprzedził zeszłoroczne przyznanie Nagrody Nobla. Jeszcze większej aktualności nabiera fakt, że bortezomib ma szansę trafić już wkrótce do polskich pacjentów poprzez program terapeutyczny Narodowego Funduszu Zdrowia. Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Zahamowanie działania proteasomu prowadzi bezpośrednio do apoptozy komórek nowotworowych poprzez wpływ hamujący na ich wzrost, rozprzestrzenianie się oraz angiogenezę.

Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna szpiczaka

Szpiczak mnogi jest złośliwym nowotworem, charakteryzującym się patologicznym rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Należy do chorób zaliczanych do tzw. gammadopatii monoklonalnych. W zdrowym organizmie limfocyty B odpowiedzialne są za produkcję przeciwciał różnych klas w przebiegu odpowiedzi humoralnej na antygen. W szpiczaku mnogim dochodzi do rozrostu jednego klonu komórek linii rozwojowej limfocytów B i nadmiernej produkcji przez te limfocyty nieprawidłowych immunoglobulin lub ich fragmentów. Immunoglobuliny te określa się jako białko monoklonalne (białko M).

Rozwój choroby prowadzi do postępującej destrukcji układu kostnego, złamań patologicznych, hiperkalcemii, niedokrwistości i niewydolności nerek. Przebieg choroby jest bardzo często skryty i podstępny. Często choroba z powodu niecharakterystycznych objawów jest rozpoznawana przez lekarzy innych specjalności, niestety, w wysokim stadium zaawansowania.

Choroba jest drugim pod względem częstości występowania hematologicznym nowotworem złośliwym. W całej Europie wskaźnik zapadalności na szpiczaka mnogiego wynosi 5,72/100 tys., a w Polsce wynosi 4/100 tys. mieszkańców. W roku 1999 w krajach Unii Europejskiej z powodu szpiczaka mnogiego zmarło 15 200 chorych, co stanowi ok. 2 proc. wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami [5]. W Polsce odnotowano w *Krajowym rejestrze*

Results of multiple myeloma treatment are unsatisfactory. It seems that all recently available cytostatics have reached their therapeutic efficacy. New targets for multiple myeloma treatment are constantly searched for. Last year's Nobel Prize in chemistry was granted for research on proteasome, an enzymatic complex playing a crucial role in intracellular protein degradation, including the proteins participating in the cell cycle, transcription factor activation and apoptosis. Bortezomib is a strong proteasome inhibitor, registered in resistant/refractory multiple myeloma treatment. The proteasome blockade results in cancer growth inhibition. Numerous clinical data show that bortezomib is effective in patients with multiple myeloma who failed two or more treatment lines. Almost half of those patients have a chance for clinical remission while on bortezomib. This therapy doubles the mean time to progression and allows almost twofold increase in overall survival in comparison with results obtained in the next chemotherapy treatment line. Bortezomib is well tolerated. During this therapy improvement in the quality of life, mainly due to chronic pain and fatigue decrease, is described. There are recent data on bortezomib as a salvage therapy for multiple myeloma patients who failed on high dose chemotherapy with allogenic bone transplant. Studies on concomitant use of bortezomib with cytostatics and on bortezomib efficacy in other hematological malignancies and solid tumors are underway.

Key words: resistant/refractory multiple myeloma, proteasome, apoptosis, bortezomib.

nowotworów 823 zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w roku 2000. Na ten typ nowotworów w 2000 r. zmarło 875 chorych. Do dziś choroba pozostaje nieuleczalna, a odsetek 5-letnich przeżyć chorych leczonych konwencjonalną chemioterapią wynosi 29 proc., nie zmieniając się istotnie od 40 lat. Wprowadzenie nowoczesnej chemioterapii wysokodawkowej i procedur przeszczepowych także nie wpłynęło istotnie na losy chorych ze szpiczakiem [6–9].

Współczesne postępowanie u chorych na szpiczaka plazmocytozy powinno uwzględniać: leczenie choroby nowotworowej z użyciem cytostatyków i prednizonu oraz leczenie powikłań, wśród których najważniejsze to niewydolność nerek, hiperkalcemia, uszkodzenie struktury kostnej, zaburzenia neurologiczne, nadlepkocść krwi, niedokrwistość i zakażenia. W leczeniu sięga się po leki alkilujące (melfalan, cyklofosfamid, karmustyna), winkrystynę, doksorubicynę i prednison. Ostatnie lata przyniosły zainteresowanie talidomidem oraz interferonem, które powoli znajdują miejsce w terapii [10–12]. U chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie ogólnym, bez współistnienia ciężkich schorzeń narządowych podejmowane są próby leczenia intensywną chemioterapią z przeszczepianiem komórek krwiotwórczych: przeszczep allogeniczny lub autologiczny [13, 14].

Bortezomib i jego mechanizm działania

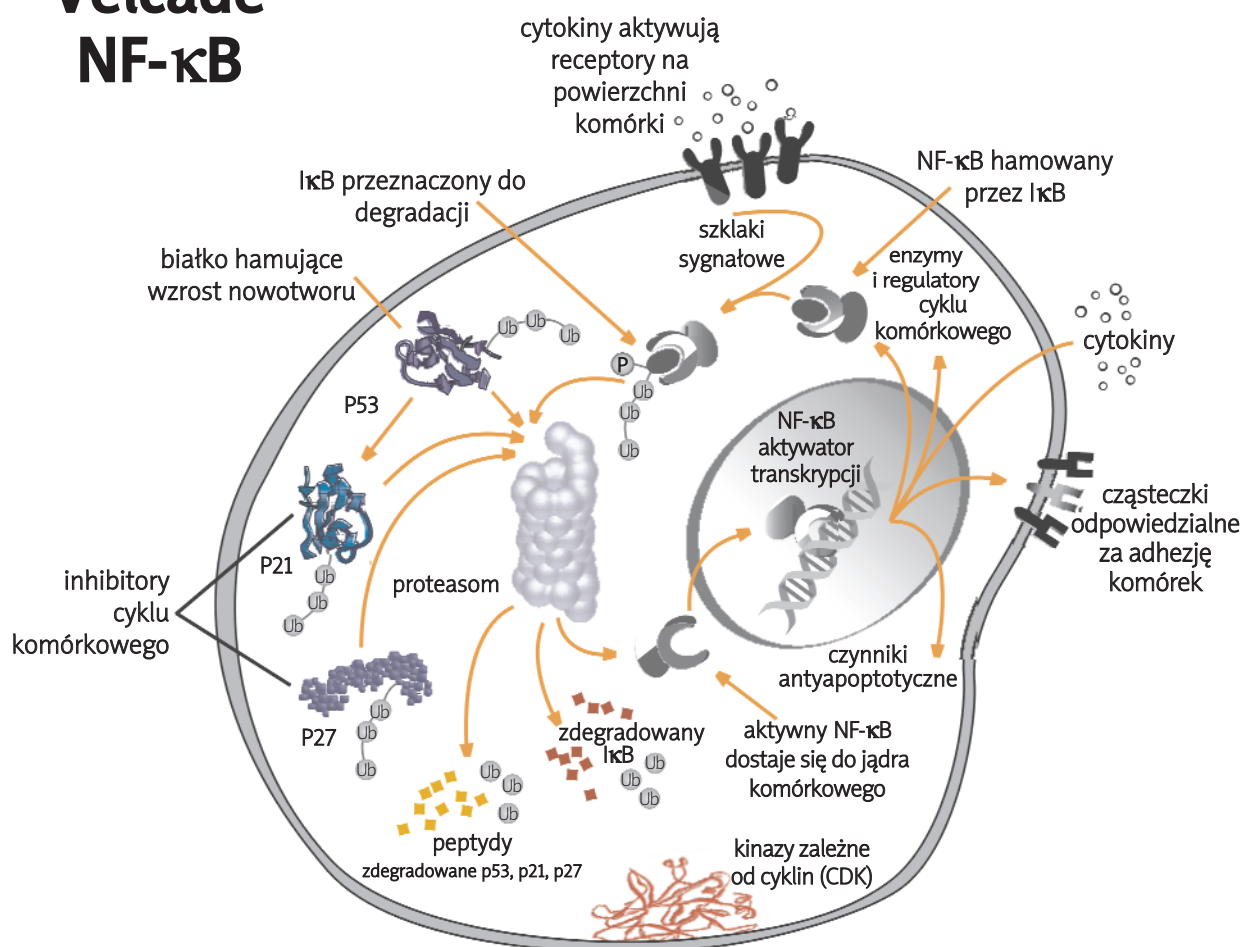
Niezadowolające rezultaty terapii szpiczaka plazmocytozy powodują ciągłe poszukiwania nowych leków i nowych metod terapeutycznych. Pojawienie się nowego leku, bortezomibu, obudziło nadzieje na skuteczną terapię szpiczaka [15, 16]. Z uwagi na udowodnioną wysoką skuteczność w leczeniu nowotworów, szczególnie szpiczaka mnogiego, bortezomib został zarejestrowany w USA w maju 2003 r., jeszcze podczas prowadzenia badań drugiej fazy. Cały proces akceptacji przez FDA był jednym z najkrótszych w dotychczasowej historii i trwał 4 mies. (normalny proces rejestracji trwa do kilku lat). Lek otrzymał nazwę handlową Velcade i został zarejestrowany w USA jako lek III rzutu terapii szpiczaka plazmocytozy. W kwietniu 2004 r. lek otrzymał akceptację Komisji Europejskiej i tym samym został zarejestrowany w Europie. Bortezomib jest pierwszym lekiem nowotworowym zarejestrowanym jednocześnie we wszystkich 25 krajach UE, w tym również w Polsce.

Bortezomib jest silnym, odwracalnym w działaniu i swoistym inhibitorem proteasomu. Zahamowanie działania proteasomu prowadzi bezpośrednio do apoptozy komórek nowotworowych, poprzez wpływ hamujący na ich wzrost, rozprzestrzenianie się oraz angiogenezę. Proteasom jest kompleksem enzymów, znajdującym się w cytoplazmie komórki, który degraduje białka przeznaczone do usunięcia. Zbudowany jest z części korowej i rdzeniowej. Może zniszczyć tylko te białka, które są naznaczone do usunięcia. Naznaczenie tych białek odbywa w części korowej proteasomu przez połączenie ich z ubikwityną, a następnie tak naznaczone białka w części rdzeniowej proteasomu ulegają pocięciu przez enzymy proteolityczne (chymotrypsyna, trypsyna, hydro-laza) na mniejsze peptydy i aminokwasy [15, 17]. Kluczową rolę w procesie hamowania wzrostu nowotworu odgrywa czynnik jądrowy NF- κ B [4] (ryc. 1).

Zablokowanie proteasomu prowadzi do zahamowania aktywacji jądrowego czynnika NF- κ B (*nuklear transcription factor*) i do zahamowania rozwoju nowotworu. Bortezomib, hamując czynność proteasomu 26S, wpływa na mechanizmy regulacyjne komórek nowotworowych i w konsekwencji (ryc. 2.):

- bezpośrednio indukuje apoptozę komórek szpiczaka plazmocytozy,
- hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w komórkach szpiczaka i jego mikrośrodowiska,
- zmniejsza adhezję komórek szpiczakowych do komórek podścieliska szpiku,
- blokuje syntezę i międzykomórkowe oddziaływanie IL-6, będącej podstawowym czynnikiem wzrostu komórek szpiczakowych,

Velcade NF- κ B



Ryc. 1. Działanie proteasomu. Czynniki transkrypcyjny NF κ B wiąże się z białkiem I κ B w cytoplazmie. W wyniku fosforylacji I κ B, a następnie jego degradacji przez proteasom dochodzi do uwolnienia NF κ B, który przedostaje się do jądra komórkowego, gdzie indukuje syntezę białek antyapoptycznych, proliferację cyklu komórkowego i ekspresję cząsteczek adhezyjnych

Fig. 1. Proteasome activity. Transcription factor NF κ B is bound to an inhibitory partner protein I κ B in the cytoplasm. Phosphorylation of I κ B and its degradation by proteasome lead to the release of NF κ B, which subsequently migrates to the nucleus and induces the synthesis of antiapoptotic proteins, cell proliferation and expression of adhesion molecules

- blokuje syntezę i ekspresję czynników proangiogennych takich jak VEGF, bFGF, IL-6,
- wpływa na apoptozę niezależnie od zaburzeń związanych ze zwiększoną ekspresją Bcl-2 i zaburzeniami w obrębie białka supresorowego p53,
- działa niezależnie od cyklu komórkowego,
- stabilizuje białka regulujące cykl komórkowy,
- jest niezależny od działania pompy usuwającej leki z wnętrza komórki,
- zachowuje aktywność w warunkach niedotlenienia, a więc także u chorych ze znaczną niedokrwistością [17–19].

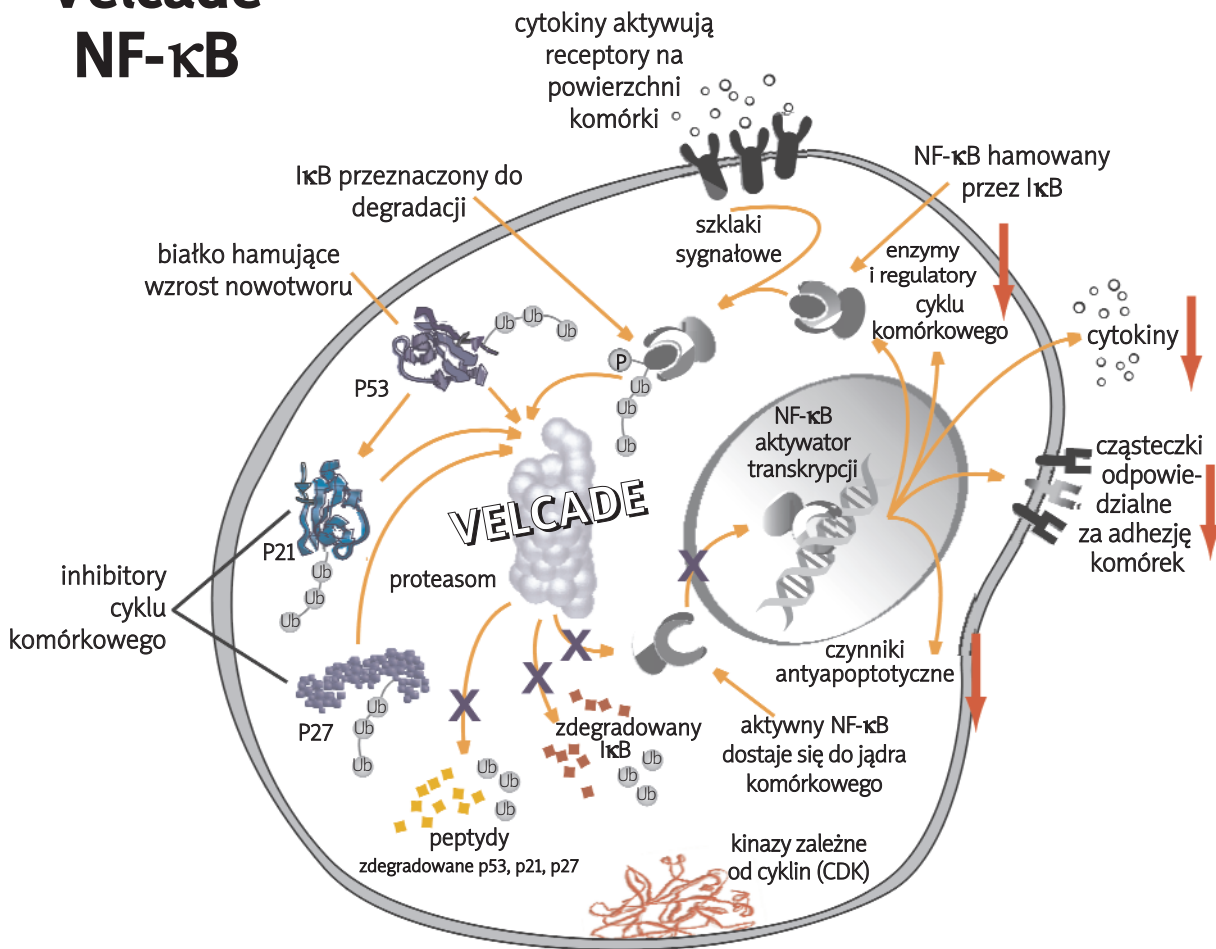
Badania kliniczne bortezomibu

Bortezomib jest pierwszym w swojej grupie cytotoksycznym lekiem przeciwnowotworowym, który wyróżnia się spośród konwencjonalnych leków cytotoksycznych korzystnym profilem działań niepożądanych i bardzo wysoką skutecz-

nością działania. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano na podstawie badań klinicznych II fazy: badania CREST i badania SUMMIT. Wyniki osiągnięte w obu badaniach były porównywalne.

Badanie SUMMIT przeprowadzono w grupie 202 pacjentów opornych na leczenie z 14 ośrodków w USA, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 programy leczenia, oraz u chorych, u których podczas ostatniego programu leczenia wykazano postęp choroby. Chorym podawano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, 2 razy w tyg., przez 2 tyg. Leczenie powtarzano po tygodniowej przerwie, łącznie do 8 cykli (24 tyg.). Na podstawie kryteriów oceniających odpowiedź na leczenie Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku Kostnego (*Blood criteria*) oceniano odpowiedź na leczenie. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie polegający na cofaniu się objawów choroby (CR+PR+MR) wynosił 35 proc., przy czym u 10 proc. pacjentów osiągnięto pełną remisję. Całkowita odpowiedź na leczenie (remisje

Velcade NF- κ B



Ryc. 2. Działanie bortezomibu. W wyniku zahamowania degradacji I κ B poprzez działanie bortezomibu na proteasom, dochodzi do izolowania NF κ B w cytoplazmie, co skutkuje utratą funkcji NF κ B, a w konsekwencji zahamowaniem syntezy białek antyapoptycznych, proliferacji cyklu komórkowego i ekspresji cząsteczek adhezyjnych

Fig. 2. Bortezomib: mechanism of action. The functions of NF κ B are prevented by bortezomib inhibition of I κ B degradation in the proteasome, which sequesters NF κ B in the cytoplasm. Subsequently it inhibits the synthesis of antiapoptotic proteins, cell proliferation and expression of adhesion molecules

kliniczne + stabilizacja procesu nowotworowego) wynosiła 59 proc. Mediana czasu do momentu wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 38 dni. Mediana czasu trwania odpowiedzi na bortezomib wyniosła 12 mies. (ryc. 3).

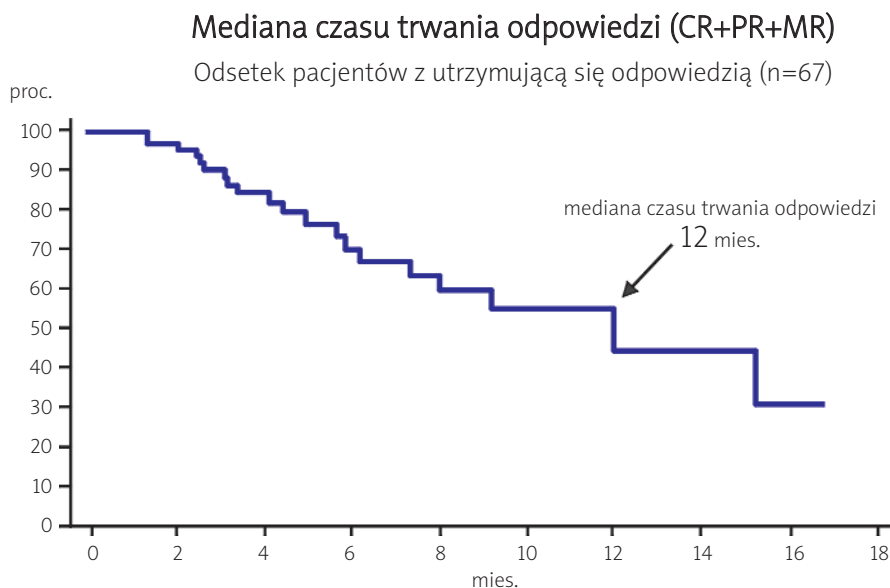
Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 16 mies. (ostatnie doniesienia mówią o 17,8 mies.) i była dłuższa od mediany przeżycia wynoszącej 6 do 9 mies. przewidywanej przez konsultantów klinicznych dla podobnej grupy pacjentów (ryc. 4.).

Mediana czasu do momentu wystąpienia progresji choroby u wszystkich uczestniczących w badaniu pacjentów wynosiła 7 mies. i była 2-krotnie dłuższa od mediany liczonej w poprzednich terapiach, wynoszącej 3 mies. (ryc. 5.).

Żaden z pacjentów z grupy, uzyskujących całkowitą lub częściową remisję, do ukończenia 4. cyklu terapii nie wymagał transfuzji krwi, a spadki poziomu hemoglobiny były

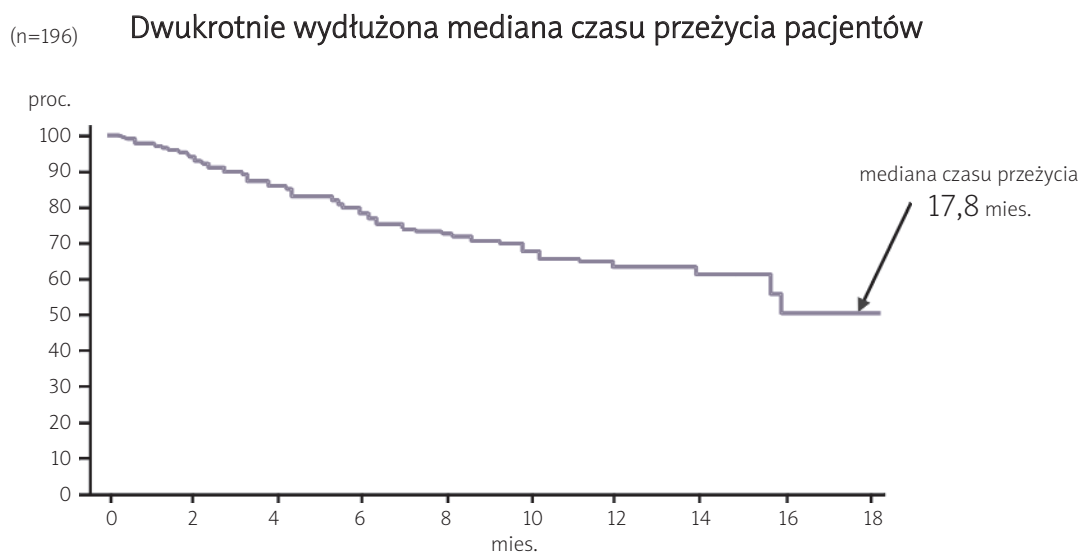
nie większe niż 2 g/dl. Najczęstsze powikłania o nasileniu G3 to trombocytopenia (28 proc.), neuropatia obwodowa (12 proc.), neutropenia (11 proc.). Powikłania w stopniu G4 obserwowano sporadycznie (neutropenia 3 proc., trombocytopenia 3 proc., biegunka 1 proc.). U pacjentów z częściową lub całkowitą remisją nastąpiła znacząca poprawa jakości życia dzięki cofnięciu się symptomów choroby, w szczególności przewlekłego bólu i zmęczenia. Warto zauważyć, że odpowiedzi na leczenie bortezomibem nie korelowały z typowo stosowanymi czynnikami predykcyjnymi, włączając delecję chromosomu 13, która zazwyczaj prognozuje brak możliwości uzyskania remisji choroby [20].

Aktywność Velcade w dawkach od 1,0 do 1,3 mg/m² badano w osobnym, wielośrodkowym badaniu CREST. Oceńano zależność odpowiedzi od dawki leku w grupie 54 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po zastosowaniu średnio 3 kursów leczenia wystąpiła progresja choroby lub jej nawrót. Odsetek silnych odpowiedzi (CR+PR) wy-



Richardson PG, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17

Ryc. 3. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych leczonych bortezomibem
Fig. 3. Median remission time for bortezomib patients

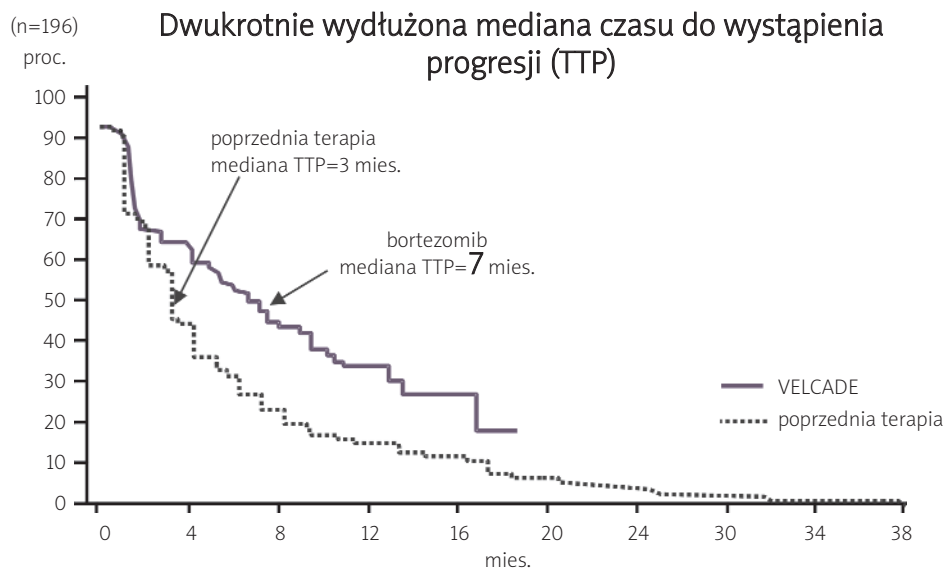


Richardson PG, et al. A review of proteasome inhibitor in multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(6).

Ryc. 4. Dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia chorych leczonych bortezomibem
Fig. 4. Doubled median survival time for bortezomib patients

niósł odpowiednio 30 i 38 proc. dla dawek 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² [21, 22]. U chorych z suboptymalną odpowiedzią po 2–4 kursach leczenia włączano deksametazon w dawce 160 mg/cykl. Dodanie deksametazonu poprawiło odsetek odpowiedzi w całej ocenialnej grupie i dla obu dawek odsetek ten wynosił odpowiednio 37 oraz 50 proc. Całkowi-

ty odsetek odpowiedzi (CR+PR+MR) był jeszcze wyższy i wynosił odpowiednio dla obu dawek 44 i 62 proc. Toksyczność leczenia była umiarkowana, a powikłania o nasileniu G4 obserwowano sporadycznie. Na podkreślenie zasługuje fakt wysokiej skuteczności mniejszej dawki bortezomibu, co pozwala na redukcję rekomendowanej daw-



Richardson PG, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.

Ryc. 5. Dwukrotne wydłużenie mediany czasu do wystąpienia progresji u chorych leczonych bortezomibem
Fig. 5. Doubled median time to progression for bortezomib patients

ki 1,3 mg/m² w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej, którą stwierdzono w badaniu CREST u 41 proc. leczonych chorych [22].

W II fazie badań klinicznych, łącznie w badaniach SUMMIT i CREST, 256 pacjentów leczono bortezomibem. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u tych osób, w stopniach G1-G4, były nudności (62 proc.), zmęczenie (54 proc.), biegunka (48 proc.), zaparcie (41 proc.), zmniejszenie liczby płytek krwi (41 proc.), gorączka (36 proc.), wymioty (34 proc.) i utrata apetytu (30 proc.). Tylko u 17 proc. pacjentów (n=44) nasilenie działań niepożądanych prowadziło do konieczności przerwania leczenia. Przyczynami przerwania leczenia były najczęstsze działania toksyczne, jak neuropatia obwodowa (4 proc.), zmniejszenie liczby płytek krwi (4 proc.), biegunka (2 proc.) i zmęczenie (2 proc.). Generalnie toksyczność leczenia była umiarkowana, jak na grupę chorych uprzednio leczonych kilkoma rzutami chemioterapii [21].

Rekomendacja kliniczna dla bortezomibu oraz przyszłość leku

Na podstawie przeprowadzonych badań lek jest rekomendowany u chorych z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka w dawce 1,3 mg/m² podawanej dożylnie w formie bolusu, 2 razy w tyg. (dni 1., 4., 8., 11.), z następującą 10-dniową przerwą. Cykl leczenia wznowiany jest w dniu 22. Zaleca się, by chorzy, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, otrzymali, poza już otrzymanym leczeniem, 2 dodatkowe cykle leczenia. Zaleca się także, by chorzy odpowiadający na leczenie, ale u których nie uzyskano całkowitej remisji, otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem.

Aktualnie prowadzona jest faza IV badań klinicznych, w celu potwierdzenia zysku klinicznego stosowania bortezomibu u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmacytowego. Już dziś wydaje się, że wprowadzenie bortezomibu do terapii szpiczaka może zmienić los części chorych, a w przyszłości przeniesienie go do wcześniejszego rzutu leczenia. Trwają badania fazy III, oceniające skuteczność bortezomibu w I i II rzucie leczenia szpiczaka. Wykazanie dużej skuteczności klinicznej zredukowanej dawki leku (1 mg/m²) może pozwolić na bezpieczne kojarzenie bortezomibu z cytostatykami, co może przynieść pewien przełom w leczeniu szpiczaka. Aktualnie opisano również próby zastosowania bortezomibu jako terapii ratującej u chorych po niepowodzeniu chemioterapii wysokodawkowej z towarzyszącym przeszczepem alogenicznym [23]. Rozpoczęły się również badania nad skutecznością bortezomibu w innych chorobach hematologicznych (chłoniaki) i nowotworach litych (rak piersi, płuc, nerki, prostaty) [24].

Piśmiennictwo

1. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell* 1994; 79 (1): 13-21.
2. Hershko A, Ciechanover A, Rose IA. Identification of the active amino acid residue of the polypeptide of ATP-dependent protein breakdown. *J Biol Chem* 1981; 256 (4): 1525-8.
3. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-79.
4. Hershko A. Roles of ubiquitin-mediated proteolysis in cell cycle control. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9 (6): 788-99.
5. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (5): 223-34.
6. Blade J, Esteve J. Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma. *Acta Oncol* 2000; 39: 843-7.

7. Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2004; 5: 430-42.
8. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for MM: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
9. Pandit S, Vesole DH. Relapsed multiple myeloma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 261-9.
10. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768-71.
11. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50.
12. Salmon SE, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 890-6.
13. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
14. Lee CK, Barlogie B, Zangari M, et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 873-8.
15. Adams J. Development of the proteasome inhibitor PS-341. *Oncologist* 2002; 7: 9-16.
16. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4420-7.
17. Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003; 101: 1530-4.
18. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277: 16639-47.
19. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071-76.
20. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
21. Bross PF, Kane R, Farrel AT, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3954-64.
22. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-72.
23. Patriarca F, Prosdocimo S, Tomadini V, et al. Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation. *Haematologica* 2005; 9: 278-9.
24. Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition in the treatment of cancer. *Cell Cycle* 2005; 4 (2).

Adres do korespondencji

dr n. med. **Krzysztof Krzemieniecki**
Instytut Onkologii
Klinika Chemioterapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków