

Surowiec Agnieszka, Wołowiec Łukasz, Surowiec Justyna, Wołowiec Małgorzata, Kochański Bartosz, Kałużny Krystian, Plaskiewicz Anna, Krakowska Alicja, Zukow Walery. Talidomid - nowe znaczenie terapeutyczne teratogennego leku = Thalidomide – new therapeutic value of teratogenic drug. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(6):341-354. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.18712](https://doi.org/10.5281/zenodo.18712)

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%286%29%3A341-354>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/567418>

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18712>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014

<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.04.2015. Revised 28.05.2015. Accepted: 16.06.2015.

## Talidomid - nowe znaczenie terapeutyczne teratogennego leku Thalidomide – new therapeutic value of teratogenic drug

Agnieszka Surowiec<sup>1</sup>, Łukasz Wołowiec<sup>1</sup>, Justyna Surowiec<sup>2</sup>, Małgorzata Wołowiec<sup>3</sup>,  
Bartosz Kochański<sup>4</sup>, Krystian Kałużny<sup>4</sup>, Anna Plaskiewicz<sup>4</sup>,  
Alicja Krakowska<sup>4</sup>, Walery Zukow<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Diagnostyki i Terapii Niewydolności Serca, II Katedra Kardiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe anatomii topograficznej człowieka, Katedra anatomii człowieka, Międzynarodowy Uniwersytet Medyczny w Ivano- Frankivsku

<sup>3</sup>Koło Naukowe Psychologii Zarządzania, Katedra Nauk Społecznych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu;

<sup>5</sup>Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

### Streszczenie

Szpiczak mnogi (MM) jest drugim co do częstości nowotworem hematologicznym. Interakcje między komórkami szpiczaka i mikrośrodowiska są niezbędne dla przetrwania komórek MM. W szpiczaku mnogim, występują zaburzenia dotyczące komórek plazmatycznych (komórek szpiczaka), gromadzących się w szpiku kostnym wielu kości organizmu. W ciągu ostatniej dekady nastąpił znaczny postęp wiedzy o biologii szpiczaka mnogiego (MM) i jego leczeniu. Mimo tej znacznej poprawy, MM wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną i skłania do poszukiwania dodatkowych opcji terapeutycznych.

Badania kliniczne nad talidomidem stosowanym zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami, potwierdziły korzyści zarówno w nawrotowym i opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Talidomid daje korzystną odpowiedź u chorych na szpiczaka mnogiego stosowany w monoterapii, a ponadto działa synergistycznie z kortykosteroidami i innymi chemioterapeutykami. Wywoływana przez talidomid neuropatia obwodowa jest zwykle symetryczna i charakteryzuje się bolesnymi parestezjami rąk i stóp z często towarzyszącą utratą czucia w stopach. Badania nad mechanizmami działania talidomidu prowadzi do lepszego zrozumienia celów terapeutycznych na poziomie molekularnym.

### Abstract

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy. Interactions between myeloma cells and the microenvironment are essential for MM cell survival. In multiple myeloma, abnormal plasma cells (myeloma cells) build up in the bone marrow and form tumors in many bones of the body. Major advances have occurred in our understanding of the biology of multiple myeloma and in its treatment in the past decade. Despite this significant improvement in the overall outcome, multiple myeloma remains incurable in the majority of patients, prompting a continued search for additional therapeutic options.

Clinical trials both as a single agent and in combination have confirmed benefit in relapsed and refractory disease. Thalidomide is being investigated currently in a number of clinical trials for cancer. Thalidomide causes responses of myeloma patients as a single agent, and acts synergistically with corticosteroids and chemotherapy. Thalidomide-induced peripheral neuropathy is typically symmetrical, and is characterized by painful paresthesia of the hands and feet, often accompanied by sensory loss in the feet. Research on thalidomide mechanisms of action is leading to a better understanding of molecular targets.

**Słowa kluczowe:** Talidomid, Szpiczak mnogi, MM.

**Key words:** Talidomid, Multiple myeloma, MM.

## **Wstęp.**

Szpiczak mnogi (łac. Mielona multiplex, ang. Multiple myeloma – MM) - proliferacja atypowych plazmocytoów, złośliwa i nieuleczalna choroba. Nowotwór układu krwiotwórczego o niejasnej etiologii i patogenezie, niejednorodności biologii komórki i mikrośrodowiska hematopoetycznego szpiku kostnego [1, 2]. Istotą szpiczaka plazmocytoowego jest nadmierny, niepohamowany i monoklonalny rozrost transformowanych komórek plazmatycznych [1,3,4]. Pierwszy dobrze udokumentowany opis choroby pozostawił angielski lekarz Solly w roku 1844, dotyczył 39-letniej kobiety z uogólnionym bólem kostnym i licznymi złamaniami patologicznymi.

Aktualnia nawa „szpiczak mnogi” została użyta po raz pierwszy przez Rustizky’ego podczas badania autopsyjnego człowieka u którego znaleziono osiem guzów w szpiku kostnym [5, 6]. Szacuje się, że liczba nowo zarejestrowanych przypadków chorych na, świecie w skali roku wynosi 120 000. [1, 2]. Stanowi 1% wszystkich nowotworów złośliwych a mediana wieku w chwili zachorowania oscyluje w granicach 65-70 lat. Liczba zgonów w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego w roku 2010 to około 500 mężczyzn i ponad 600 kobiet co łącznie daje ponad 1100 przypadków zgonów. [1, 2, 7, 8].

Ogromny postęp, jaki dokonała ostatnia dekada w zakresie diagnostyki i terapii chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, doprowadził do wzrostu średniej długości życia. Powodem lepszej przeżywalności były nowe, skuteczniejsze leki, których dodatkowym problemem są działania niepożądane. Istotny postęp dokonał się wprowadzając do leczenia szpiczaka talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu oraz zastosowanie metod dostarczających cennych informacji klinicznych, technik cytogenetycznych i mikromacierzy określających ekspresję genów. Nowoczesne techniki obrazowe pozwalają ocenić ilościowe oznaczenie aktywności choroby. Pozytonowa tomografia emisyjna charakteryzująca się skutecznością w wykrywaniu szpiczaka w obszarach nie dających się zobrazować techniką rezonansu magnetycznego [9-12].

Talidomid w świetle aktualnej wiedzy jest jednym z najdokładniej przebadanych leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Skuteczny u chorych leczonych intensywnie, jak i leczonych standardowymi dawkami chemioterapii [7, 10,13].

## **Historia**

Pierwszym lekiem immunomodulującym o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania był talidomid (THA). Pochodna kwasu  $\alpha$ -N-ftalimidoglutaramidowego zsyntetyzowana przez W. H. Knutza biochemika z koncernu Chemie Grünenthal w roku

1954. Wprowadzony w 1956r. i dostępny na rynku farmaceutycznym pod nazwa Contergant początkowo dostępny wyłącznie w Republice Federalnej Niemiec. Dobrze przyjęty na rynku lek, zyskał popularność jako dostępny bez recepty lek nasenny, uspokajający, polecany szczególnie kobietom w ciąży na poranne mdłości. Pozbawiony działania depresyjnego na układ oddechowy i koordynację ruchową sprawił, iż mówiono wówczas o nim jako o preparacie pozbawionym działań ubocznych [14-19].

Do 1959 roku środek ten można było kupić w niemal 50 krajach na świecie. Błędem było wprowadzenie leku bez uprzednio dobrze potwierdzonych testów na jego szkodliwość. Jak się później okazało, blokował rozwój naczyń krwionośnych u płodu, co skutkowało istotną deformacją kończyn. W 1961 roku pierwsze doniesienia o neutropenii w czasie leczenia oraz defektach u noworodków, których matki stosowały THA w czasie ciąży, w konsekwencji wycofany z leczenia. Udokumentowanie mechanizmu hamującego wytwarzanie TNF- $\alpha$ , skutkujące hamowaniem angiogenezy miało miejsce na przełomie lat 1991-1994. Pierwsze analogi strukturalne tego leku powstały w 1996 r. [13, 15, 16, 20-22, 28, 29].

Odkryto i w konsekwencji zarejestrowano talidomid do leczenia chorych z rumieniem guzowatym trądownym w Brazylii i USA po tym jak w roku 1964 Sheskin udowodnił działanie leku u pacjenta chorego na rumień guzowaty trądowny, któremu talidomid podany był celem wywołania efektu nasennego. Okazało się, że po drugiej dawce leku całkowicie ustąpiły objawy bólowe [14, 15, 20, 24, 27].

Pierwsze doniesienia z 1965 roku odnośnie korzystnego działania leku u chorych ze szpiczakiem mnogim zaskutkowało zarejestrowaniem talidomidu w USA do leczenia szpiczaka mnogiego w 2006 roku. W 2006 roku wpisano lek do katalogu świadczeń zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia. W 1999 roku ukazała się pierwsza publikacja o skuteczności talidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w prestiżowym „New England Journal of Medicine”, dając wielu chorym nadzieję na poprawę wyników leczenia i przedłużenie czasu przeżycia [23, 26, 27, 28, 29]. Amerykańska agencja FDA (Food and Drug Administration) zarejestrowała talidomid w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia szpiczaka mnogiego.

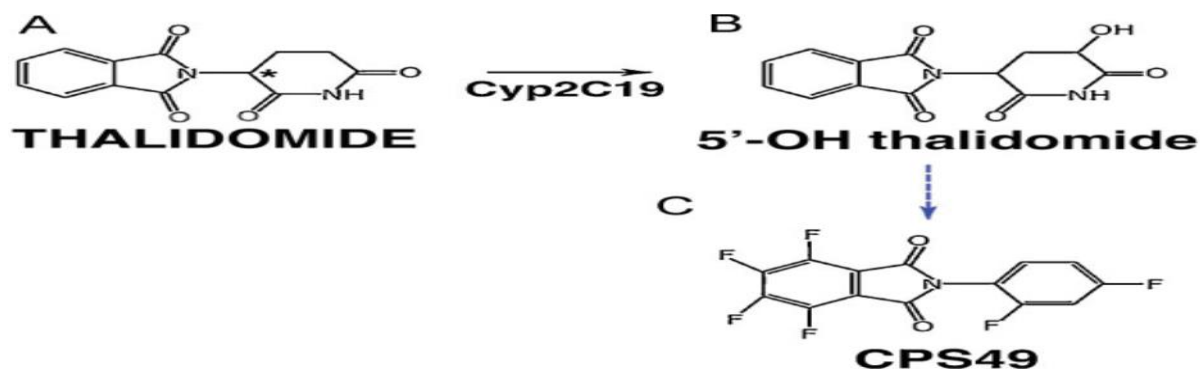
W tym samym roku analog talidomidu - lemidomid po przeprowadzonych próbach klinicznych, przyznano rekomendację FDA do leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka [13, 25, 28, 29]. Na przestrzeni wielu lat Talidomid symbolizował nieprzewidywalne zagrożenie, problematyczny lek, stanowiący zagadkę dla naukowców. Dla

jednych był przyczyna ludzkich tragedii, dla innych nadzieją w chorobie nieuleczalnej o niejasnej etiologii i patogenezie.

## Farmakologia

Talidomid [(±)-2-(2,6-diokso-3-piperydino)-1H-izoindolo-1,3(2H)-dion] zbudowany z reszty ftalimidowej i glutaminowej organiczny związek chemiczny.

Ryc. 2. Wzory strukturalne enancjomerów talidomidu [30].



Wprowadzenie do leczenia szpiczaka mnogiego spowodowane właściwościami anty-angiogenetycznymi leku. Dokładny mechanizm działania anty-nowotworowego nie jest poznany. Biorąc pod uwagę jego potencjał działania teratogenne powstało kilka analogów stanowiących klasę leków immunomodulujących [30, 31]

Talidomid hamując wytwarzanie tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) przez monocyty i Limfocyty T, blokuje angiogenezę przez inhibicję zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. Zmniejszając wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (50-80%), IL-1, IL-6, IL-12, czynnika pobudzającego tworzenie kolonii makrofagów (granulocyte macrophage colony stimulating factor GM-CSF). Immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin wydzielonych przez limfocyty T (IL-2, INF- $\gamma$ ). Zwiększa wytwarzanie IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, hamując angiogenezę poprzez obniżenie poziomu VEGF i bFGF. Zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczaka i komórkach podścieliska szpiku (CD 11a, CD 11b, CD 11c, CD 18). Powoduje wzrost liczby limfocytów T CD 8 + (limfocyty supresorowe), ekspresja markerów aktywacji limfocytów T rośnie.

Synergistycznie działała z CD 28 w przewodzeniu sygnałów komórkowych. Ponadto zwiększa liczbę i aktywności komórek CD 56 (komórki NK) [26, 27, 32-34].

Talidomid hamuje wywoływaną przez TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  w komórkach Jurkat aktywność wiązania heterodimeru p50/p65 NF- $\kappa$ B z DNA, a IMiDs (leki immunomodulujące) hamują

czynność NF- $\kappa$ B w komórkach MM . Aktywacja NF- $\kappa$ B reguluje przeżycie komórek, procesy antyapoptotyczne i wytwarzanie cytokin w szpiczaku mnogim. Zahamowanie aktywacji NF- $\kappa$ B przez Thal/IMiDs może nasilać wrażliwość na inne środki chemioterapeutyczne. Apoptoza komórek MM indukowana przez Thal/IMiDs jest pośredniczona przez kaspazę 8, sugeruje potencjalne korzyści połączenia ich z lekami ukierunkowanymi na apoptozę pośredniczoną przez kaspazę 8 (tj. Dex) w celu wywołania podwójnego sygnału apoptotycznego. Talidomid i jego analogi (Thal/IMiDs) wykazują aktywność antyangiogenną, pośrednio w wyniku hamowania b-FGF i/lub VEGF Thal/IMiDs. Hamują przyleganie komórek szpiczaka mnogiego do podścieliska szpiku kostnego. Thal/IMiDs w komórkach MM i/lub podścielisku szpiku kostnego aktywność biologiczną hamuje wydzielanie cytokin zwiększających wzrost, przeżycie, oporność na leki i migrację patologicznych plazmocytołów. Thal/IMiDs mogą posiadać działanie przeciwko MM przez efekty immunomodulujące, czyli indukcja odpowiedzi limfocytów pomocniczych Th1 poprzez wydzielanie interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i IL-2 [6]. Udowodniono że w szpiczaku mnogim Thal/IMiDs mogą indukować zarówno in vitro, jak i in vivo przeciwnowotworową odporność komórkową limfocytów NK [30, 35-41]

Zastosowanie kliniczne w leczeniu szpiczaka mnogiego opracowane na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytołowego oraz innych dyskrazji plazmocytołowych na rok 2015. Leczenie indukujące chorych zakwalifikowanych do transplantacji z wykorzystaniem talidomidu w szpiczaku mnogim.

### **Cykle powtarzane co trzy tygodnie:**

Schemat trójlekiowy VTD:

- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. lub i.v. podawany w dniach: 1, 4, 8, 11.
- Talidomid 100–200 mg p.o. podawany w dniach od 1 do 2. Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o. lub heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej s.c.
- Deksametazon 20–40 mg p.o. dni podania: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

Schemat trójlekiowy CTD:

- Cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>/d lub 625 mg/m<sup>2</sup>/d i.v.; p.o. dzień podania: 1. lub podzielić 1.– 4.

- Talidomid 100 mg/d p.o. zalecany à la longue. Zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzkrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o. lub heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej s.c.

- Deksametazon 20 mg/d p.o. podawany w dniach: 1.– 4., 9.– 12.

Talidomid stosowany w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytoowego w kombinacji dwulekowej z talidomidem: talidomid + deksametazon. Dimopoulos i wsp. poddali ocenie skuteczności i toksyczności połączenia talidomidu i deksametazonu u pacjentów z oporną postacią szpiczaka mnogiego. Do badania II fazy włączono czterdziestu czterech pacjentów, dwudziestu czterech pacjentów (55%) uzyskało częściową lub całkowitą remisję, z medianą czasu odpowiedzi do progresji 1,3 miesiący [42, 44, 46].

Leki immunomodulujące w tym talidomid stosowane w terapii trójlekowej lub czterolekowej: CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), RMPT (lenalidomid, melphalan, prednison, talidomid), VTD (bortezomib, talidomid, prednison), VMĐT (bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid) [13, 43, 44, 45].

Leczenie opornych lub nawrotowych postaci z wykorzystaniem talidomidu [46]:

- Schemat bendamustyna + talidomid + prednison stosowany do 10 cykli 28- dniowych

Lek	dawka leku	droga podania	dzień stosowania leku
<b>bendamustyna</b>	70 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 2
<b>talidomid</b>	100 mg/d	p.o.	stosowanie ciągle
<b>prednison</b>	100 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22

- Schemat bortezomib + talidomid

Lek	dawka leku	droga podania leku	dzień stosowania	uwagi dotyczące leczenia
<b>bortezomib</b>	1 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	cykle 21- dniowe
<b>talidomid</b>	50–200 mg/d	p.o.	stosowanie ciągle	do objawów nietolerancji

- Schemat DT PACE

<b>Lek</b>	<b>dawka leku</b>	<b>droga podania leku</b>	<b>dzień stosowania</b>	<b>uwagi</b>
<b>talidomid</b>	400 mg/d	p.o.	1-4	do objawów nietolerancji
<b>deksametazon</b>	40 mg/d	i.v.	1-4	
<b>cisplatyna</b>	10 mg/d	i.v.	1-4	
<b>doksorubicyna</b>	10 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
<b>cyklofosfamid</b>	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
<b>etopozyd</b>	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	

- Schemat DT CE

<b>Lek</b>	<b>dawka leku</b>	<b>droga podania leku</b>	<b>dzień stosowania</b>	<b>Uwagi dotyczące leczenia</b>
<b>talidomid</b>	400 mg/d	p.o.	stosowanie ciągłe	do objawów nietolerancji
<b>deksametazon</b>	40 mg/d	i.v.	1-4	
<b>cyklofosfamid</b>	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	
<b>etopozyd</b>	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	

Ludwig i wsp. w roku 2010 przedstawili wyniki badań, gdzie po leczeniu wstępnym chorzy byli randomizowani do leczenia podtrzymującego z interferonem w monoterapii lub w skojarzeniu z talidomidem w dawce 200 mg dziennie. Nie wykazano korzyści w zakresie całkowitego czasu przeżycia u chorych przyjmujących talidomid [47].

Offidani i wsp. porównując wyniki terapii chorych otrzymujących talidomid z deksametazonem (TD) z pacjentami przyjmującymi interferon z deksametazonem (ID), wykazali znamienne korzyści zarówno w zakresie przeżycia bez progresji (PFS), jak i przeżycia całkowitego przyjmujący talidomid. Zaobserwowano zdecydowanie lepsze 2 lata przeżycia bez progresji choroby (PFS; 63% vs. 32%; p = 0,024) i przeżycie całkowite (84% vs. 68%; p = 0,030) w grupie talidomidu. Głównymi działaniami niepożądanymi była

neuropatia obwodowa i zaparcia w grupie TD, natomiast zmęczenie, brak apetytu oraz toksyczność hematologiczna w grupie przyjmującej ID [48].

W badaniu autorstwa Kagoya i wsp. przeprowadzili metaanalizę na 3514 chorych leczonych w sześciu badaniach randomizowanych z użyciem talidomidu w podtrzymywaniu, wskazali, że talidomid w podtrzymaniu szpiczka mnogiego daje minimalną korzyść dla przeżycia całkowitego (OS) w całej grupie, szczególnie u chorych u których był skojarzony w podtrzymaniu z prednizonem [49].

Badania grupy brytyjskiej oraz towarzyszące metaanalizy podkreślają u pacjentów z niekorzystnymi zmianami genetycznymi w fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ [gain(1q), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), del(1p32)] (w badaniu grupy brytyjskiej MRC Myeloma IX trial) negatywny wpływ talidomidu [13].

### **Teratogenność talidomidu.**

Wady rozwojowe spowodowane talidomidem szczegółowo opisane (Knapp i Lenz, 1962; Taussig, 1962; Anon, 1964.; Swinyard, 1969; Smithells i Newman, 1992), różnego stopnia deformacje kończyn i innych narządów. Embiopatie dotyczące zwykle kończyn górnych. Problemy innych wad wrodzonych spowodowanych zażywaniem leku w czasie ciąży obejmowały ucho, oko (mikrooftalmia, coloboma), narządy płciowe, neuropatie obwodowe, wady narządów wewnętrznych: nerki, płuco, serce, przewód pokarmowy. W latach 60 XX wieku zaobserwowany wzrost urodzeń dzieci z rzadkimi do tej pory wadami rozwojowymi o wymiarze światowym: brakiem kończyn amelią, fokowatością, defektami rdzenia kręgowego, rozszczepem warg i podniebienia, deformacjami lub brakiem uszu, nieprawidłowościami w budowie serca, nerek, genitaliów i przewodu pokarmowego [30].

Wpływ na niemal każdy organ ciała opisywali Smithells i Newman w 1992 roku. Problem „epidemii” dziwacznych kończyn zaobserwowano w Niemczech (Weicker 1963, Sievers 1964). Dzieci z wadami wrodzonymi spowodowanych lekiem urodziły się w ponad 30 krajach na całym świecie, jednak talidomid nigdy nie był sprzedawany na rynku w USA. Ponad 10 000 dzieci urodziło się z ciężkimi wadami wrodzonymi [30].

Śmiertelność niemowląt z wadami spowodowanymi talidomidem była bardzo wysoka, szacuje się, że 40% nie dożyło pierwszych urodzin, prawdopodobnie z powodu wad narządów wewnętrznych, w szczególności serca i nerek. Nie wyklucza się niewielkiej liczba poronień spowodowanych stosowaniem leku. Wycofany z powodu teratogenności w latach 60 XX wieku wśród dzieci matek zażywających lek w trakcie ciąży. Najważniejsze spośród dwunastu możliwych mechanizmów teratogennych leku to:



1. Talidomid i jego metabolity wiążąc specyficznie fragmenty DNA zawierające promotory genów odpowiadają za angiogenezę. Zmniejszając transkrypcję tych genów powodują zaburzenia prawidłowych procesów angiogenetycznych objawiających się skróceniem kończyny.
2. Bioaktywacja leku przez peroksydazę chrzanową do wolnorodnikowych produktów pośrednich i powstających reaktywnych form tlenu utleniających DNA, glutation prowadzący do stresu tlenowego.
3. Imitujące reszty tryptofanowe, wiążące się z N-końcową domeną N-kadheryny, zakłócające komórkowy proces rozpoznawania i migracji komórek na poziomie embriogenezy [14, 16, 26, 50].

### **Polineuropatia.**

Do najczęstszych, jednocześnie najbardziej problematycznym niehematologicznych powikłań u chorych leczonych talidomidem jest polineuropatia (PNP) indukowana chemioterapią, występuje u 31,7% chorych na szpiczaka. Powikłanie najczęściej rozwijające się jako skutek uboczny leczenia talidomidem i/lub bortezomibem, mogące ograniczyć dawkowanie leków i możliwości leczenia MM. Najpowszechniejsze czynniki predysponujące do rozwoju polineuropatii: cukrzyca, nadużywanie alkoholu, niedobór witaminy B12, stosowanie cytostatyków takich jak winkrystyna i cisplatyna, uszkodzenie w wyniku działania białka monoklonalnego. Rozwój choroby może być spowodowany supresją NFκB, cząsteczki powiązanej z receptorami p65 i p75, prowadząc do apoptozy lub wzrostu komórki zależnego od uwarunkowań zewnętrznych [51, 52, 53, 54].

Toksyczność talidomidu polegająca na uszkodzeniu zwojów rdzeniowych i neuronów, neuropatia raczej czuciowa niż ruchowa, objawiająca się osłabieniem czucia, parestezją i bólem. Początkowo najczęściej pojawia się odczuwanie klucia lub osłabienie czucia w palcach nóg, rzadziej w palcach rąk, rozprzestrzeniające się wzdłuż kończyn. Polimorfizmy niektórych genów sprzyja rozwojowi neuropatii indukowanej talidomidem. Opisano powikłania ze strony układu naczyniowego i krwiotwórczego: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenię, zakrzepowe zapalenie żył [26, 27, 33, 55, 56, 57, 59].

Ze względu na małą skuteczność leczenia zespołu uszkodzenia nerwów obwodowych zdecydowanie najważniejsze jest wczesne rozpoznanie i odpowiednie szybkie zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

### **Inne zastosowanie talidomidu.**

W badaniu autorstwa Eli D.Ehrenpreis i wsp. poddano leczenie talidomidem 22 pacjentów z chorobą Leśniowskiego Crohna, osiemnastu z nich przyjmowało 200 mg, czterech przyjmowało 300 mg. Remisję po czterech tygodniach uzyskało sześciu pacjentów, czternastu po upływie dwunastu miesięcy. Patogenezę choroby Crohna nie jest w pełni zrozumiana, badania na modelach zwierzęcych i ludzkich sugerowały zasadniczą rolę w patogenezie czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Talidomid nie zawsze powoduje zmniejszenie stężenia TNF- $\alpha$ , efekt in vivo może być uzależniony od bodźca lub źródła komórki. W niektórych przypadkach może jednak podnieść poziom TNF-  $\alpha$  powodując zaostrzenie choroby [60-65].

Znalazł zastosowanie w leczeniu różnych chorób, w tym AIDS, rumienia guzowatego trądzowego. Terapeutyczność talidomidu została rozszerzona na choroby ziarniniakowe. Może okazać się użytecznym środkiem wspomagającym leczenia klinicznego zakażeniem prątkami ( w tym *Mycobacterium avium complex*), sarkoidozy z zajęciem skóry. Trwają próby zastosowaniach leku w: reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Behçeta, aftowym zapaleniu jamy ustnej, nacieku limfocytarnym Jessnera, nowotworach trzustki, nerki, prostaty, piersi, jelita grubego, mięsaku Kaposiego, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [66-73].

### **Piśmiennictwo.**

1. Durie BM, Kyle RA i wsp. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*, 2003; 4: 379–398.
2. Durie BGM, Jacobson J i wsp. Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome: importance of time to progression in Southwest Oncology Group chemotherapy trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22: 1857–1863.
3. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975; 36: 842–854.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 364: 1046–1060.
5. Angtuaco EJC i wsp. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology*, 2004; 231:11-23.
6. Greek R, Shanks N, Rice MJ. The History and Implications of Testing Thalidomide on Animals. *The Journal of Philosophy, Science & Law*, 2011; 11. [www.miami.edu/ethics/jpsl](http://www.miami.edu/ethics/jpsl)  
HISTORY ANIMAL
7. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, I wsp. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2013;24: 133–137.

8. Krajowy Rejestr Nowotworów. Polska 2012; <http://onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp 27.05.2016r.
9. Palumbo A, San Miguel J, Sonneveld P i wsp. Lenalidomide: A new therapy for multiple myeloma Review. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34, 283-291.
10. García-Sanz R, Mateos M V, San Miguel J F. Mieloma multiple. *Medicina Clínica*, 2007; 129: 104-115.
11. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2007; 21: 1115-1140.
12. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2012; 159: 499–513.
13. Morgan G J, Gregory W M, Davies F E i wsp. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012; 119: 7–15.
14. Fernanda Sales LV, De Oliveira MZ, Vieira Sanseverino MT i wsp. Pharmacoeconomics and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. *Reproductive Toxicology*, 2015; 53: 63-67.
15. Hui JY, Hoffmann M, Kumar G. Embryo–fetal exposure and developmental outcome of thalidomide following oral and intravaginal administration to pregnant rabbits., 2014; 48: 115-123.
16. Vianna FSL, Fraga LR, Tovo-Rodrigues L, Tagliani-Ribeiro A i wsp. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene in thalidomide embryopathy. *Reproductive Toxicology*, 2013; 35: 89-92.
17. Macpherson GR, Franks M, Tomoiaia-Cotisel A i wsp. Current status of thalidomide and its role in the treatment of metastatic prostate cancer, 2003; 46: 49-57.
18. Davis M, Lasheen W, Walsh D i wsp. A Phase II Dose Titration Study of Thalidomide for Cancer-Associated Anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2012; 43: 78-86.
19. Chen M., Doherty S. D., Hsu S. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatologic Clinics*, 2010; 28: 577-586.
20. Stephens T. D. Reinventing Thalidomide. *Chemistry in Britain*, 2001;37: 38-40.
21. Ng S. S. W., Brown M., Figg W. D. Thalidomide, an antiangiogenic agent with clinical activity in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002; 56:194-199.
22. Yasui K., Kobayashi N., Yamazaki T. I wsp. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 2005; 11: 395-401.
23. Shannon E. J., Morales M. J., Sandoval F. Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide. *Immunopharmacology*, 1997; 35: 203-122.
24. Tavares J. L., Wangoo A., Dilworth P. I wsp. Thalidomide reduces tumour necrosis factor- $\alpha$  production by human alveolar macrophages. *Respiratory Medicine*, 1997; 91: 31-39.
25. Jerram T. Hypnotics and sedatives. *Side Effects of Drugs Annual*, 1986; 10:40-48.
26. Meierhofer Ch., Wiedermann Ch. New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2003; 6: 92-99.

27. Okafor M. Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum and Other Applications. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 481-493.
28. Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, 2012; 87: 78–88.
29. Lokhorst H. M., Van der Holt B., Zweegman S., I wsp. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.*, 2010; 115: 1113–1120.
30. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays*, 2009; 31: 1327-36.
31. Sjöström H, Nilsson R: Thalidomide and the power of the drug companies. *Penguin*, 1972:310. <http://books.google.pl/books?id=BNNMAGAAQBAJ&pg=PA310&lpg=PA310&dq#v=onepage&q&f=false>.
32. Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS Journal*, 2005; 7: 14-19.
33. Rokicka-Piotrowicz M. Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia*, 2001, 5; 161-164.
34. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut.*, 2002; 50: 196-200.
35. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V i wsp. Apoptotic signalling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood*, 2002; 99: 4525–4530.
36. Chauhan D, Pandey P, Ogata A i wsp. Dexamethasone induces apoptosis of multiple myeloma cells in a JNK/SAP kinase independent mechanism. *Oncogene*, 1997; 15: 837–843.
37. Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP i wsp. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity by thalidomide through suppression of I $\kappa$ B kinase activity. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 22382–22387.
38. Davies FE, Raje N, Hideshima T I wsp. Richardson PG, Schlossman RL, Morgan GJ, Muller GW, Stirling DI, Anderson KC: Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, 2001; 98: 210–216.
39. Kalter H. Teratology in the 20th century Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Teratology in the Twentieth Century*, 2003; 131-282.
40. Therapontos C, Erskine L, Gardner ER i wsp. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 2009; 106(21): 8573-8.
41. Teo SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS Journal*, 2005; 7: 14-19.
42. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G I wsp. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol.*, 2001; 12: 991–995.

43. Palumbo A., Larocca A, P. Falco, et al. Lenalidomide, melphalan, prednisone and Thalidomide (RMPT) for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2010; 24: 1037–1042.
44. Pineda-Roman M, Zangari M, Van Rhee F I wsp. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2008; 22: 1419–1427.
45. Terpos E, Kastritis E, Roussou M I wsp. The combination of bortezomib, melphalan dexamethason and intermittent thalidomide is an effective regiment for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angioneogenesis. *Leukemia*, 2008; 22: 2247–2256.
46. 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 Haematologica Polonica*, 2015;46: 159-211.
47. Ludwig H, Adam Z, Tóthová E i wsp. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2010; 95: 1548–1554.
48. Offidani M, Corvatta L, Polloni C I wsp. Thalidomide-dexamethason versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br. J. Haematol.*, 2008; 144: 653–659.
49. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: Metaanalysis. *Leuk Res.* 2012; 36: 1016–1021.
50. Jabłoński M., Furmaga-Jabłońska W. Wydolność mechaniczna szkieletu – czynniki wpływające na wytrzymałość kości. *Choroby metaboliczne kości pod red. Badurski J. Wydawnictwo Medyczne Borgis. Warszawa*, 2005; 61-73.
51. Corthals SL, Kuiper R, Johnson DC i wsp. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica*, 2011; 96: 728–1732.
52. Johnson DC, Corthals SL, Walker BA i wsp. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 2011; 29: 797–804.
53. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG i wsp. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol*, 2011; 86: 23–31.
54. Ibanez CF, Simi A. p75 neurotrophin receptor signaling in nervous system injury and degeneration: paradox and opportunity. *Trends Neurosci*, 2012; 35: 431–440.
55. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA i wsp. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol.*, 2010; 11: 1086.
56. Richardson PG, 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.

57. Johnson DC: Genetic Variation in ADME Genes Is Associated with Thalidomide Related Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients. *Blood*, 2008; 112: Abstract 1675.
58. Mileshkin L, Stark R, Day B I wsp. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 4507.
59. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I: Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana. Wydawnictwo Czelej. Lublin, 2010; 595-596.
60. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB I wsp. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: An open-label trial. *Gastroenterology*, 1999; 117: 1271-1277.
61. Powrie F, Leach MW, Mauze S I wsp. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45Rbhi CD4+ cells. *Immunity*, 1994; 1: 553–562.
62. Neurath MF, Fuss I, Pasparakis M I wsp. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. *Eur J Immunol*, 1997; 27: 1743–1750.
63. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC I wsp. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*, 1998; 352: 1586–1589.
64. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*, 2000; 108: 487–495.
65. Huang F, Wei JCC, Breban M. Thalidomide in ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002; 20: 158-161.
66. Shek LPC, Lim CLC. Thalidomide in Behçet's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002; 56: 31-35.
67. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatologic Clinics*, 2010; 28: 577-586.
68. Gori A, Franzetti F, Marchetti G i wsp. Clinical and immunological improvement in a patient who received thalidomide treatment for refractory Mycobacterium avium complex infection. *Clin Infect Dis*, 1998; 26: 184–185.
69. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002; 56: 4-12.
70. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative Uses of Thalidomide. *Dermatologic Clinics*, 2010; 28: 577-586.
71. Matthews SJ, McCoy PCh. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25: 342-395.
72. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case. *J Am Acad Dermatol*, 1998 ;39: 835–838.
73. Bradley D. Thalidomide reduces steroid dose for Crohn's patients. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2000; 3: 49.