Достижения в лечении множественной миеломы

Ю.Б.Белоусов
Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Хотя множественная миелома (ММ) остается смертельным заболеванием, за последние 4 десятилетия перспективы для вновь диагностированных больных значительно улучшились за счет прогресса лечения, поддерживающей терапии и понимания механизмов развития этого заболевания. Среди новых появившихся препаратов можно отметить второе пришествие талидомида, который оказался ценным средством лечения ММ. По крайней мере, часть эффектов талидомида может быть связана с его анти-ангиогенными свойствами, но еще многое предстоит узнать о механизмах действия этого препарата и об оптимальных схемах его применения. С появлением все более активных бисфосфонатов появилась возможность ослабить болезненные костные осложнения ММ, которые являются одними из наиболее тяжелых симптомов этого заболевания. Профилактическое применение бисфосфонатов последнего поколения - памидроновой и золедроновой кислот - статистически достоверно ослабляет костные симптомы ММ. Наверное, эти препараты действуют путем угнетения функций остеокластов. Прогресс методов цитогенетики позволил установить, что почти все больные ММ имеют хромосомные аномалии, некоторые из которых, по-видимому, имеют большую или меньшую прогностическую значимость. В частности, мутации в 13 хромосоме сопровождаются исключительно плохим прогнозом. Эти данные служат основой для улучшения знаний о патогенезе ММ и для поиска новых мишеней для терапевтического воздействия.

В проведенном во Франции рандомизированном исследовании было показано повышение частоты ремиссий и улучшение общей и бессимптомной выживаемости больных после пересадки стволовых клеток, и с тех пор эта методика является стандартным средством лечения большинства больных ММ. К сожалению, практически у всех больных после аутологичной трансплантации стволовых клеток рано или поздно развивается рецидив, что стимулирует дальнейшие исследования методов лечения, в частности, метода парной трансплантации, отбора $CD34^+$-клеток и модификации схем кондиционирования больных для улучшения результатов лечения. Аллогенная трансплантация костного мозга (КМ), по-видимому, увеличивает вероятность излечивания ММ, но одновременно она сопровождается очень высокой смертностью больных. Однако этот метод переживает второе рождение с появлением менее токсичных, немиелосупрессивных методов трансплантации; в одном исследовании комбинация первоначальной обычной пересадки аутологичного КМ и последующей аллогенной трансплантации КМ обеспечивала краткосрочную выживаемость больных 81%. Иммунотерапия с применением дендритных клеток сейчас представляется подходящим способом усиления собственного или приобретенного иммунитета для лечения минимального остаточного заболевания после аутологичной трансплантации КМ. К сожалению, возможность излечивания ММ остается призрачной, но улучшение методов ее лечения может значительно улучшить выживаемость больных.

До появления в 1962 г. мелфалана прогноз для больных множественной миеломой (ММ) был исключительно плохим; медиана срока выживания после появления симптомов составляла 17 месяцев, и смертность достигала 100% [1]. Хотя мелфалан обеспечивал только умеренное улучшение выживаемости, это было прорывом в лечении заболевания, прогноз которого иначе был совсем плохим. Следующие 2 десятилетия являлись временем активных клинических исследований все увеличивавшегося количества химиопрепаратов и их комбинаций. Среди них наибольшее значение приобрела схема VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон) благодаря тому, что высокая доза кортикостероида в сочетании с винкристином и доксорубицином позволяла преодолевать резистентность к алкилирующим цитостатикам, характерную для резистентной ММ. Почти 20 лет схема VAD оставалась стандартной схемой лечения ММ. Однако, несмотря на повышение частоты клинического эффекта, ни одна из схем химиотерапии, испытывавшихся за эти 30 лет, не увеличивала выживаемости больных.

В начале 1980-х гг. в качестве новых способов лечения ММ были внедрены аллогенная и, позже, аутологичная пересадка костного мозга (КМ). Высокодозовая химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (СК) впервые обеспечила статистически достоверное увеличение общей выживаемости больных и сейчас многими рассматривается как стандартная схема лечения для большинства вновь-диагностированных больных ММ. Кроме того,

развитие и совершенствование методов трансплантации еще больше улучшает результаты этой терапии.

В последнее десятилетие были получены новые удивительные данные о патогенезе ММ на молекулярном уровне. В сочетании с появлением новых препаратов, это позволило достичь значительного прогресса в разработке методов лечения ММ, что, вероятно, приведет к еще более сильному изменению принятых методов лечения. В данном обзоре приводится подробная информация о некоторых наиболее новых многообещающих разработках, но он не может рассматриваться как основанные на научных данных рекомендации.

Талидомид. Несмотря на то, что в 1960-х г.г. применение талидомида было во всем мире запрещено из-за тератогенного действия этого препарата, изучение его иммунологических свойств продолжалось, и недавно он был вновь разрешен в США для лечения узловой эритематозной проказы. Публикация в 1994 г. двух работ об эффектах талидомида совпала с появлением данных о значении угнетения ангиогенеза для торможения роста опухолей и стимулировала изучение возможности применения талидомида при ММ [2]. Оказалось, что усиление васкуляризации КМ при ММ коррелировало не только с активностью заболевания, но также являлось независимым фактором плохого прогноза выживаемости больных [3]. Одновременно было обнаружено, что талидомид угнетает ангиогенез [4].

Впоследствии *Barlogie с соавт.* [5] провели клиническое исследование для оценки эффектов применения талидомида при резистентной ММ. В этом исследовании 84 больных, ранее получавших многочисленные курсы лечения, перорально принимали талидомид. Начальная доза препарата составляла 200 мг/сут, и затем каждые 2 недели дозу увеличивали на 200 мг/сут до максимальной 800 мг/сут. Медиана срока лечения составила 80 дней. В первые 2 месяца лечения у 32% больных отмечено снижение уровня парапротеина по крайней мере на 25% [5]. В расширении этого исследования снижение уровня парапротеина было обнаружено у 37% из 169 больных, а у 2 больных отмечена полная ремиссия [6]. В этой группе высокого риска достигнута впечатляющая 2-летняя общая выживаемость 48% и бессимптомная выживаемость 20% [6]. Эти многообещающие результаты впоследствии были подтверждены в других исследованиях, где частота клинического эффекта у больных с рецидивирующей ММ составляла 25-45% [7, 8].

При комбинации талидомида с дексаметазононом и/или химиотерапией наблюдалась тенденция к увеличению частоты клинического эффекта (табл. 1) [9]. Используя талидомид в первой линии терапии, *Rajkumar с соавт.* [10] и *Weber с соавт.* [11] достигли частоты клинического эффекта у ранее не леченных больных ММ соответственно 38 и 36%. Однако комбинация талидомида с дексаметазоном позволила увеличить это показатель у этой категории больных до 64% [12] и даже до 72% [11].

Хотя анти-ангиогенное действие талидомида хорошо известно, точный механизм действия препарата при ММ изучен недостаточно. Не исключено, что талидомид может влиять на адгезию опухолевых клеток к стромальным клеткам КМ [13], может угнетать секрецию или активность цитокинов [14], оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки ММ [15], либо оказывать иммуномодулирующее действие, приводящее к пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов [16].

Остаются без ответа также вопросы об оптимальном способе и схеме применения талидомида при ММ. Эффекты были зарегистрированы даже при дозах 50 мг/сут [17], хотя обычно рекомендуется начинать лечение с дозы 200 мг/сут и при хорошей переносимости увеличивать ее до максимальной дозы 800 мг/сут [18]. Испытывались и более высокие дозы, но наличие дозовой зависимости эффекта не установлено. Кроме того, неизвестна оптимальная длительность лечения. Большинство исследователей обычно проводят лечение до прогрессирования заболевания, но, принимая во внимание отсутствие данных о долгосрочной токсичности талидомида, эта тактика вызывает вопросы в том случае, если препарат используется в первой линии терапии ранее не леченных больных. Было высказано предположение о возможности применения талидомида для поддерживающей терапии после пересадки СК, но данных об этом еще нет [9]. Для получения ответов на эти вопросы необходимы хорошо спланированные клинические исследования.

Побочные эффекты талидомида иногда ограничивают возможности его применения, но, они, по-видимому, в некоторой степени зависят от дозы препарата. В дополнение к хорошо известному тератогенному

Таблица 1

Резюме исследований талидомида при множественной миеломе

Тип ММ	Схема лечения	Кол-во больных	% больных со снижением уровня парапротеина >50%	% больных со снижением уровня парапротеина >75%
Резистентная ММ	Только талидомид	392	36	17
	Талидомид + ДМ	122	52	Данных нет
	Талидомид + ДМ + х/т	197	62	35
Нелеченная ММ	Только талидомид	68	51	Данных нет

Примечание. ДМ - дексаметазон; ММ - множественная миелома; х/т – химиотерапия.

действию, талидомид обычно оказывает седативное действие и вызывает запор. Одним из наиболее серьезных побочных эффектов является периферическая нейропатия, которая обычно ослабляется после отмены препарата, но у некоторых больных может переходить в хроническую форму [19]. Не так уж редко наблюдаются кожные высыпания, которые обычно бывают слабыми и проходят после отмены препарата; однако также описаны и тяжелые случаи, включая токсический некроз эпидермиса [20]. При применении талидомида зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен, особенно при комбинации этого препарата с антрациклинами, а также целый ряд менее распространенных неблагоприятных явлений, в том числе отек, нейтропения, брадикардия и гипотония [21]. Кроме того, талидомид абсолютно противопоказан при беременности.

Бисфосфонаты. Одним из наиболее тяжелых осложнений ММ является поражение костей в виде переломов или болезненных очагов лизиса. Лечение этих осложнений обычно включает применение анальгетиков и/или облучение, а профилактика чаще всего бывает неэффективна. В момент установления диагноза те или иные поражения костей обнаруживаются почти у 65% больных ММ, и по мере прогрессирования заболевания поражения костей появятся практически у всех больных [22]. Учитывая высокую частоту поражения костей при ММ, внедрение бисфосфонатов определенно стало важным прорывом в лечении ММ.

Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги природных веществ, содержащих пирофосфат. Почти 30 лет назад было обнаружено, что эти препараты тормозят рассасывание костей путем угнетения активности остеокластов [23]. Хотя первые бисфосфонаты, например, этидроновая кислота, клинически были не очень эффективны, внедрение в них азотсодержащих боковых цепочек позволило получить значительно более активные бисфосфонаты, в том числе памидрононовую и золедроновую кислоты. Разные типы бисфосфонатов перечислены в табл. 2. Механизм действия препаратов на остеокласты был в последнее время подробно изучен, и обнаружены несколько путей воздействия, в частности, торможение созревания остеокластов и угнетение активности зрелых остеокластов [24, 25]. Также было показано торможение синтеза цитокинов и ослабление адгезии опухолевых клеток к матриксу костей [26, 27]. На молекулярном уровне азотсодержащие бисфосфонаты включаются в цикл мевалоната, что блокирует посттрансляционную модификацию (пренилирование) мелких гуанозин-5-трифосфонат (ГТФ)-связывающих белков, например, белка Ras, необходимых для метаболизма остеокластов [28, 29]. В частности, имеются сведения о торможении активности фермента фарнезил-пирофосфат-синтазы [30].

Применение бисфосфонатов стало стандартным способом лечения нарушений, вызываемых опухолью.

Таблица 2

Типы бифосфонатов

Простые алифатические боковые цепочки	Азот-содержащие алифатические боковые цепочки	Гетероциклические боковые цепочки
Этидроновая кислота	Памидроновая кислота	Золедроновая кислота
Клодроновая кислота	Адендроновая кислота	Ризедрновая кислота
	Ибандроновая кислота	Минодроновая кислота

Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций. Причем новое поколение этих препаратов обладает еще более высокой эффективностью и скоростью снижения повышенного уровня кальция [31]. К наиболее активным бисфосфонатам относятся *Аредиа* (памидронат) и, особенно, бисфосфонат третьего поколения - *Зомета* (золедроновая кислота), причем активность *Зометы* более чем в 800 раз превосходит активность *Аредии* (*in vivo*). Многочисленные клинические исследования бисфосфонатов при ММ показали, что наилучший эффект достигается при внутривенном использовании препаратов. Быстрая ликвидация гиперкальциемии, предупреждение остеолиза и остеопороза, значительное уменьшение болевого синдрома связывают с блокадой остеокластов. Недавно было доказано, что как *Аредиа*, так и *Зомета* блокируют синтез ИЛ-6 и ИЛ-1β и активируют апоптоз миеломных клеток, т.е. обладают противоопухолевой активностью [31,117]. *Аредиа* и *Зомета* сегодня с успехом применяются при «тлеющей миеломе» и являются основными препаратами стадии поддержания терапевтического плато. Оптимальные дозы *Аредии* составляют 90-120 мг в/в капельно за 2 часа. Бисфосфонат третьего поколения Зомета более удобен в применении, поскольку вводится в течение 15 минут в дозе 4 мг один раз в месяц. По данным группы по изучению *Аредии* при миеломе, ежемесячное внутривенное введение памидроновой кислоты больным ММ, имеющим по крайней мере 1 очаг литического поражения костей, через 21 месяц лечения значительно снижало частоту костных обострений, определяемую как частота патологических переломов, необходимости облучения или операции на костях, либо компрессии спинного мозга [32, 33]. Токсичность бисфосфонатов была минимальной; чаще всего (и то в редких случаях) отмечались аллергические реакции, гипокальцемия, увеит и обратимое повышение уровня креатинина. Описано регулярное проведение лечения в течение 6 лет при сохранении благоприятного эффекта и отсутствии изменения биохимических показателей [34]. Применение большинства пероральных бисфосфонатов, за исключением клодроновой кислоты, ограничивается их ограниченной биодоступностью. Американская группа экспертов ASCO по примене-

нию бисфосфонатов рекомендует использование только препаратов для внутривенного введения - памидроната или золедроновой кислоты, поскольку в международных многоцентровых клинических исследованиях, посвященных изучению этих препаратов при ММ, в качестве основного критерия ответа выступал период времени до развития первого скелетного осложнения и оценка костных поражений была более полной в работах, исследовавших данные препараты [118].

Цитогенетика. В течение многих лет, ложно предполагалось, что при ММ хромосомные аномалии бывают редко и имеют небольшое значение. Это предположение основывалось на исследовании небольшого количества делящихся плазматических клеток относительно простыми цитогенетическими методами. Действительно, еще недавно доминировало мнение о том, что у большинства больных ММ клетки имеют нормальную метафазу [35]. Однако еще в начале 1980-х г.г. обычные методы цитогенетики показывали наличие различных качественных и количественных изменений хромосом злокачественных плазматических клеток [36]. Кроме того, частота и количество этих хромосомных аномалий коррелировали с агрессивностью заболевания [36]. Эти данные вызывали сомнения из-за того, что наблюдавшиеся изменения могли быть вызваны алкилирующими препаратами, которые ранее получали больные, участвовавшие в этих исследованиях.

Аналогично тому, что больные ММ могут иметь разные симптомы и прогноз, сейчас общепризнанно, что больные могут иметь широкий спектр хромосомных нарушений. Примерно у 50% обследованных больных обычными цитогенетическими методами обнаруживается аномальный кариотип, который в большинстве случаев представлен гипердиплоидией, но также включает и некоторые хромосомные мутации [37]. Некоторые примеры таких мутаций представлены в табл. 3. С появлением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) было обнаружено, что хромосомные аномалии имеют, по крайней мере, 90% больных ММ, и некоторые из этих аномалий выявляются довольно часто и прямо влияют на прогноз заболевания [38, 39]. Эти данные послужили основой для дальнейшего улучшения понимания молекулярных механизмов развития ММ и разработки новых средств, направленных на увеличение частоты клинического эффекта и выживаемости больных.

Группа исследователей из Арканзаса обнаружила сильную корреляцию между наличием аномалии 13 хромосомы (выявляемой обычным цитогенетическими методами) и плохим прогнозом заболевания [39]. Это наблюдение было подтверждено другими авторами, использовавшими как обычные цитогенетические методы, так и метод FISH [40, 44, 45]. Аномалия 13 хромосомы имеется примерно у 45% обследованных больных и в 85% случаев представляет собой моносомию, а в 15% случаев - интерстициальную делецию локуса 13q14 [46]. По данным *Facon с соавт.* [45], медиана срока выживания больных, не имеющих аномалий 13 хромосомы, составляет 65,1 месяца, а больных, имеющих такую аномалию - всего 26,7 месяца ($p<0,0001$) (рис. 1).

Таблица 3

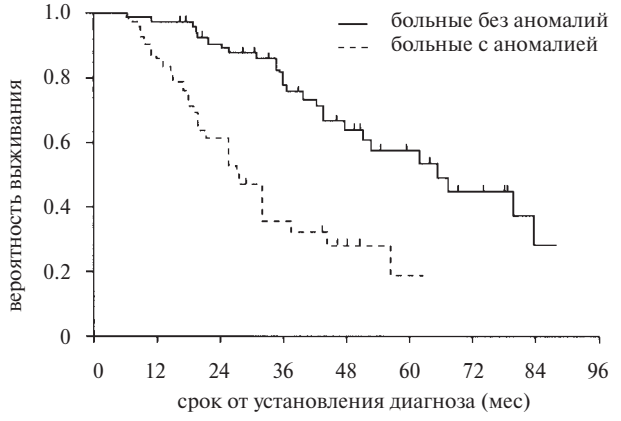
Цитогенетические нарушения, имеющие прогностическую значимость при ММ

Транслокации 14q32
t(11;14)
t(4;14)
t(14;16)
Мутации 13 хромосомы
Моносомия
Делеция
Транслокация 13q
Делеция 17p
Делеция 22q

Еще чаще встречаются структурные изменения, затрагивающие локус 14q32. Методом FISH они обнаруживаются у 65-71% больных и в 100% клеточных линий [41, 42-47]. Эта транслокация может происходить с участием разных хромосом-партнеров, чаще всего это локусы 11q13 CCND1, 4p16 FGFR3/MMSET и 16q23 c-maf [48]. Хотя эти транслокации не приводят к образованию гибридного белка, как в случае t(9;22), они приводят к появлению онкогенов в юкста-положении к промоторному локусу 14q32. Также обнаружены и другие нарушения структуры хромосом, в том числе хромосом 1 (1p или 1q), 16 [t(1;16)] и 17 (17q или 17p), но эти нарушения изучены недостаточно [38, 43]. Кроме того, происходят количественные изменения,

Рис. 1

Общая выживаемость больных ММ, имеющих и не имеющих аномалий 13 хромосомы



Доля умерших больных с аномалией 13 хромосомы составила 64,2% (27 из 42), а больных без такой аномалии - 38,3% (26 из 68). Медиана общего срока выживания больных этих групп составила соотв. 26,7 + 4,1 мес. и 65,1 + 9,8 мес. ($p<0,0001$) (воспроизведено из работы Факона с соавт. [45]).

особенно на поздних стадиях заболевания. Так же, как и при других В-клеточных опухолях, эти изменения могут обуславливать плохой прогноз, в то время, как структурные изменения могут служить пусковыми факторами развития опухоли. Появление новых цитогенетических методов, дающих более подробную информацию, например, методов многоцветного спектрального кариотипирования и сравнительной гибридизации генома, позволит получить в будущем дополнительную информацию.

Новые препараты. Другие разрабатываемые в настоящее время препараты не достигли такого успеха, чтобы стать новыми стандартными средствами лечения, но они выглядят весьма многообещающе. Самый

Таблица 4

Эффект аутологичной трансплантации костного мозга или стволовых клеток больным с вновь-диагностированной множественной миеломой

Исследование	Схема исследования	Лечение	Кол-во больных	Медиана возраста больных	Медиана срока наблюдения, мес.	ПКЭ,%	Медиана ОСВ, мес.	Медиана срока БВ, мес.	Общая выживаемость, %	БВ, %	СРЛ, %
IFM90 (Attal et al.) [57]	Рандомизированное	ВДТ	100	57	41	22	н.у.	27	52	28	2,7 н.у.
		СТ	100	58	37	5	37,4	18	12 (5 лет)	10 (5 лет)	
IFM94 (Attal et al.) [51, 58, 69]	Рандомизированное, одиночная и парная ТКМ и ТПСК	оТКМ	798	н.у.	60	43*	н.у.	н.у.	35	19	н.у.
		оТПСК	88	н.у.	60	50	н.у.	н.у.	40	20	н.у.
		пТКМ	85	н.у.	60	50	н.у.	н.у.	43	27	н.у.
		пТПСК	92	н.у.	60	61	н.у.	н.у.	60 (5 лет)	35 (5 лет)	н.у.
Fermand et al. [59]	Рандомизированное, срок трансплантации	Ранняя ТКМ	91	48	58	19	64	39	н.у.	н.у.	10
		Поздняя ТКМ	94	47	58	5**	64	13	н.у.	н.у.	14
Majolino et al. [60]	Ретроспективный анализ	ТПСК	290	52	23	40	67,2	26,4	47 (6 лет)	28 (6 лет)	3
Tribalto et al. [61]	Первая линия терапии	ТПСК	52	49	55	31	57	21	48 (6 лет)	24 (6 лет)	4
Blade et al. [62]	Ретроспективный анализ первой линии терапии	ВДТ	31	53	н.у.	39	62	43	н.у.	н.у.	0
		СТ	33	58	н.у.	6	38	21	н.у.	н.у.	0
Lenhoff et al. [63]	Ретроспективный анализ	ТПСК	274	51	32	41	н.у.	32	н.у.	45 (3 года)	4
Harousseau et al. [70]	II фаза	ТПСК	133	52	35	37	46	33	43 (5 лет)	35 (4 года)	4
Barlogie et al. [71]	Планируемая парная трансплантация	ТПСК	231	51	31	41	68	43	58 (5 лет)	42 (5 лет)	7
Cunningham et al. [72]	II фаза	ТКМ	53	52	31	40	н.д.	23	63 (54 мес)	30 (3 года)	2

*Примечание. * - ПКЭ + очень хороший частичный эффект; ** - только для первичной терапии. БВ - бессимптомная выживаемость; ВДТ - высокодозовая терапия; ОСВ - общий срок выживания; оТКМ - одиночная ТКМ; оТПСК - одиночная ТПСК; пТКМ - парная ТКМ; пТПСК - парная ТПСК; СВЛ - смертность, вызванная лечением; СТ - стандартная терапия; ПЭ - полный клинический эффект; ТКМ - трансплантация костного мозга; ТПСК - трансплантация периферических стволовых клеток; н.д. - не достигнуто; н.у. - не указано.*

привлекательный из них - ингибитор протеасомы *бортезомиб* (PS-341) - сейчас проходит II фазу клинических испытаний для лечения рецидивирующей/резистентной ММ. Больные в течение недели 2 раза получали бортезомиб, затем следовала неделя отдыха, и таких циклов было максимум 8. В первой группе из 78 больных достигнута частота клинического эффекта по критерию *Блейда* 32%, в том числе в 9% случаев наблюдалась полная ремиссия. При сроке наблюдения 10,2 месяца медиана общего срока выживания не достигнута [49].

Аналоги талидомида, обладающие свойствами иммуномодуляторов, активны против клеток миеломы и могут вызывать меньше неблагоприятных явлений. Один из таких препаратов, *CC-5013*, в I фазе клинических исследований применялся у 27 больных с рецидивирующей/резистентной ММ в дозах до 50 мг/сут перорально. Через 28 дней лечения дозолимитирующей токсичности не выявлено, хотя у всех больных, получавших препарат в дозе 50 мг/сут, наблюдалась миелосупрессия III степени. У 71% больного, доступного для анализа, уровень парапротеина был снижен на $\geq$25%, а у 79% отмечена стабилизация заболевания или клиническое улучшение [50]. Примечательно отсутствие случаев нейропатии, запора или сонливости. Во II фазе клинических испытаний CC-5103 применялся у больных с резистентной ММ в дозе 30 мг/сут в течение 3 недель с последующей 1 неделей отдыха. Предварительный анализ результатов лечения первых 19 больных показал снижение уровня парапротеина на 25% у более 33% больных [51].

Триоксид мышьяка, который сейчас признан как средство лечения острого промиелоцитарного лейкоза, также активен при ММ. Этот препарат имеет несколько механизмов действия, в том числе индукция апоптоза [52], антиангиогенез [52], и иммунные механизмы [53]. В трех небольших исследованиях, проведенных в рамках II фазы клинических испытаний триоксида мышьяка у больных с поздними стадиями рецидивирующей/резистентной ММ, частота клинического эффекта составила 23-40% [54-56]. В настоящее время в рамках II фазы клинических испытаний проводится исследование возможного синергического действия триоксида мышьяка и дексаметазона. Наверное, самым важным аспектом является то, что эти новые препараты действуют по принципу направленной терапии, а не по исторически сложившемуся принципу цитотоксической терапии ММ и других опухолей.

Пересадка костного мозга. Исторически, пересадку КМ резервировали в основном для молодых больных с ММ, которым можно было проводить агрессивную терапию, направленную на улучшение долгосрочной бессимптомной выживаемости. В нескольких исследованиях, в которых проводилась аутологичная трансплантация КМ после высокодозовой химио/радиотерапии, получен эффект, который можно расценивать как улучшение бессимптомной выживаемости по сравнению с историческим контролем, получавшим только стандартную терапию, но эти исследования были подвержены влиянию систематической ошибки отбора больных, и их результаты нельзя распространить на всех больных.

В 1997 г. Французская группа по изучению миеломы (IFM) опубликовала убедительные результаты исследования IFM90, в котором участвовали больные, получавшие стандартную индукционную терапию путем чередования схем VMCP (винкристин, мелфалан, циклофосфан, преднизон) и BVAP (винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон) в течение 4-6 циклов [57]. После этого больные были рандомизированы в группы, которые либо подвергались трансплантации КМ с введением мелфалана 140 мг/м^2 и облучением всего тела (ОВТ), либо продолжали получать стандартную химиотерапию до общего количества циклов – 9. Все больные получали поддерживающую терапию интерфероном. У больных, подвергавшихся трансплантации КМ, частота клинического эффекта и выживаемость были значительно выше: полный или очень хороший частичный клинический эффект достигнут у 38% больных, получавших высокодозовую терапию, и у 14% больных, получавших стандартную терапию. 5-летняя общая выживаемость больных этих групп составила соотв. 52 и 12%, а бессимптомная выживаемость - соотв. 28 и 19% ($p<0,05$ в обоих случаях). Недавно проведенный дополнительный анализ результатов этого исследования, продленного до срока наблюдения 7 лет, показал, что преимущество высокодозовой терапии сохраняется. Среди больных, получавших высокодозовую и стандартную терапию, общая выживаемость составила соотв. 43 и 23%, а бессимптомная выживаемость - соотв. 16 и 8% [58]. К сожалению, одна высокодозовая терапия приводит к излечиванию очень небольшого количества больных, поскольку выживаемость больных продолжает снижаться, и почти у всех больных появляется рецидив.

Аутологичная трансплантация. Ключевое исследование *Attal с соавт.* [57] подтвердило данные о том, что высокодозовая терапия улучшает общую и бессимптомную выживаемость по сравнению со стандартной терапией [59-63]. Основываясь на этом, раннее проведение аутологичной трансплантации КМ после индукционной терапии стало стандартной схемой лечения большинства больных моложе 70 лет (см. табл. 4) [64]. Помимо вновь-диагностированных больных, высокодозовая терапия также может иметь преимущества у больных с резистентной/рецидивирующей ММ [65, 66], больных с почечной недостаточностью [67] и больных старше 70 лет [78] (см. табл. 5). Однако, поскольку у большинства больных рано или поздно развивается рецидив, то продолжаются усилия по разработке способов лечения, направленных на увеличение частоты клинического эффекта, ослабление связанной с трансплантацией токсичности и удлинение срока ремиссии после пересадки аутологичного КМ.

Таблица 5

Эффект аутологичной трансплантации костного мозга в отдельных группах больных ММ

Исследование	Схема исследования	Количество больных	ПКЭ, %	Медиана ОСВ, мес.	Медиана срока БВ, мес.	Общая выживаемость, %	БВ, %	СВЛ, %
Vesole et al.[65]	Резистентная ММ	66	27	19	11	31 (3 года)	25 (3 года)	9
Rajkumar et al. [66]	Лечение вне рецидива	30	39	21	13	н.у.	н.у.	9
	Лечение в рецидиве	33	30	12	7	н.у.	н.у.	н.у.
	Первичная резистентная ММ	12	17	30	26	н.у.	н.у.	н.у.
Lahuerta et al. [73]	Мелфалан 200 мг/м^2	315	43	45	22	37	16	6,1
	Мелфалан /ОВТ	127	31	37	20	43	21	6,1
	Бифульфан/мелфалан	121	49	64	32	47 (5 лет)	16 (5 лет)	6,8
Badros et al. [68]	Больные старше 70 лет*	70	20	24	15	31 (3 года)	20 (3 года)	7
Badros et al. [67]	Больные с почечной недостаточностью*	81	26	>52	23	55 (3 года)	48 (3 года)	6
Shimoni et al. [74]	Схема ТВС	120	26	38	17	29 (5 лет)	12 (5 лет)	13
Bjork-strand et al. [75]*	Аллогенная ТКМ	189	48	18	11	н.у.	н.у.	41
	Аутологичная ТПСК	189	40	34	20	н.у.	н.у.	13

*Примечание. * - вновь диагностированные + ранее леченные. БВ - бессимптомная выживаемость; ОВТ - облучение всего тела; ОСВ - общий срок выживания; ПЭ - полный клинический эффект; СВЛ - смертность, вызванная лечением; ТВС - тиотепа, бисульфат, цитоксан; ТКМ - трансплантация костного мозга; ТПСК - трансплантация периферических стволовых клеток; н.у. - не указано.*

Один такой подход, направленный на увеличение частоты полного клинического эффекта, ремиссии и выживаемости больных после аутологичной трансплантации КМ, представляет собой программу парной аутологичной трансплантации, разработанной *Barlogie с соавт*. в Центре по лечению миеломы штата Арканзас (США) [76]. В недавно опубликованной ими серии исследований, в которых участвовали более 1000 больных, последовательная парная трансплантация КМ увеличивала частоту полного клинического эффекта с 24% после первой трансплантации до 43% после второй трансплантации [77]. Это повышение частоты полного клинического эффекта важно само по себе, поскольку во многих исследованиях, в том числе в исследовании IFM90, обнаружено значительное улучшение общей и бессимптомной выживаемости больных, имевших полный клинический эффект. Это служит аргументом в пользу применения схем лечения, направленных на повышение частоты полного клинического эффекта у больных ММ, подвергающихся аутологичной трансплантации КМ.

Для дальнейшего изучения эффективности парной трансплантации IFM провела рандомизированное исследование влияния одиночной и парной трансплантации на общую и бессимптомную выживаемость больных [78]. Предварительный анализ результатов этого исследования не выявил преимуществ парной трансплантации перед одиночной, однако последующий анализ показал лучшую выживаемость больных, подвергавшихся парной трансплантации. Среди больных, получавших трансплантат СК, 5-летняя бессимптомная выживаемость после одиночной и парной трансплантации составила соотв. 20 и 35%, а общая выживаемость - соотв. 40 и 60% [78]. Важно отметить, что в течение первых 3-х лет кривые выживаемости шли одинаково.

Недавно проведенный дополнительный анализ результатов продления этого исследования до срока наблюдения 7 лет подтвердил значительное преимущество выживаемости больных, подвергавшихся парной трансплантации. При этом сроке наблюдения общая выживаемость больных, подвергавшихся одиночной и парной трансплантации, составила соотв. 42 и 21%. В группе больных, подвергавшихся парной трансплантации, также была лучше бессимптомная выживаемость [51]. Остается неясным, следует ли рутинно проводить парную трансплантацию всем больным. В этом исследовании больные, подвергавшиеся одиночной трансплантации, имели худшую общую выживаемость по сравнению с исследованием IFM90. Анализ результатов лечения в отдельных подгруппах больных не выявил преимущества парной трансплантации перед одиночной, если после первой пересадки больной имел полный или очень хороший частичный клинический эффект (последний определяли как снижение уровня парапротеина на >90%).

Были проведены еще 3 рандомизированных клинических исследования, в которых оценивались преимущества парной аутологичной трансплантации [58]. К настоящему времени существенных преимуществ парной трансплантации ни в одном из них не обнаружено, но срок наблюдения в этих исследованиях еще относительно невелик, и исследования еще продолжаются.

В других исследованиях аутологичной трансплантации изучались эффекты изменения состава трансплантата и процедуры трансплантации, в том числе измене-

Таблица 6

Исторический опыт проведения аллогенной трансплантации при множественной миеломе

Исследование	Годы проведения	Кол-во	Тип трансплантации больных	Ранняя смертность/ СВЛ, %	Химиочувствительные опухоли, %	ПКЭ, %
Gahrton et al. [93] (EGBMT)	1983-1993	334	Миелосупрессивная	38	73	44
	1994-1998	223*		21	75	54
	1994-1998	113**		31	74	50
Bensinger et al. [92] (IBMTR)	1988-1993	265	Миелосупрессивная	50	42	н.у.
Bensinger et al. [92] (Сиэтл)	1987-1999	136	Миелосупрессивная	49	21	34
Badros et al. [94] (Арканзас)	2001	16	Немиелосупрессивная	0***	31	38
Alyea et al. [95] (Бостон)	2001	24	Миелосупрессивная + ДТК	21	100	н.у.
Badros et al. [96] (Арканзас)	2002	93	Миелосупрессивная	29	н.у.	н.у.
Maloney et al. [97] (Сиэтл)	2001	31	Немиелосупрессивная	10	45	61
		32		6	57	53

*Примечание. * - трансплантация костного мозга; ** - трансплантация стволовых клеток периферической крови; *** - СВЛ до 100 дней. СВЛ - смертность, вызванная лечением; ПКЭ - полный клинический эффект; EBNT - Европейская группа по пересадке клеток костного мозга и крови; IBMTR - Международный Регистр пересадки костного мозга; н.у. - не указано; ДТК - деплеция Т-клеток трансплантата*

ние схемы кондиционирования (наличие или отсутствие ОВТ), характера трансплантата (КМ или периферические СК) или отбор $CD34^+$-клеток. В большинстве клиник в качестве трансплантата сейчас используются СК периферической крови (СКПК), поскольку эти клетки получать легче, чем КМ, и они приживаются быстрее. Также считается, что СКПК меньше загрязнены опухолевыми клетками, хотя при использовании достаточно чувствительных методов детекции опухолевые клетки выявляются в большинстве трансплантатов СКПК [79].

Проблема контаминации трансплантата опухолевыми клетками вызвала к жизни метод отбора $CD34^+$-клеток. Такой отбор может обеспечить снижение количества примеси опухолевых клеток на 2,5-3 порядка, и предварительные исследования подтвердили пригодность и безопасность такого отобранного трансплантата у этой и других групп больных [80-82]. Рандомизированное исследование, проведенное в 1999 г. в рамках III фазы клинических испытаний, подвергло сомнению клиническую пригодность этой процедуры, поскольку между больными, получавшими отобранный и не отобранный трансплантат, не было обнаружено различия общей или бессимптомной выживаемости [83]. Это также было подтверждено в рандомизированном исследовании, проведенном Европейской группой по пересадке клеток костного мозга и крови, в котором не было обнаружено преимущества выживаемости больных при трансплантации $CD34^+$-клеток [84]. Таким образом, хотя эта процедура позволяет значительно уменьшить контаминацию трансплантата опухолевыми клетками, основную роль в рецидиве опухоли после аутологичной трансплантации могут играть остаточные опухолевые клетки больного. Недавно полученные данные свидетельствуют о повышенной частоте реактивации вируса *Varicella zoster* у больных, получавших отобранный трансплантат [85]. После пересадки $CD34^+$-СКПК также отмечено более медленное восстановление количества Т-лимфоцитов [86]. В свете недавно полученных данных о том, что восстановление количества $CD19^+$- и $CD4^+$-клеток оказывает благоприятное влияние на выживаемость больных ММ [87], пересадка аутологичных $CD34^+$-клеток, по-видимому, не имеет ни практических, ни теоретических преимуществ.

Наконец, для подготовки больных ММ к аутологичной трансплантации исторически применяют комбинацию мелфалана и ОВТ. Эта схема применялась в исследовании IFM90, но в следующем рандомизированном исследовании IFM изучалась возможность применения одного мелфалана. В этом исследовании больные получали либо мелфалан 200 мг/м^2, либо комбинацию мелфалана 140 мг/м^2 с ОВТ [78]. В результате в двух группах больных обнаружена одинаковая частота клинического эффекта, но в группе, получавшей один мелфалан, общая выживаемость больных была выше, что может быть обусловлено, главным образом, отсутствием в этой группе случаев смерти, вызванной лечением (в группе, получавшей мелфалан/ОВТ, было 5 таких случаев). Кроме того, среди больных, получавших один мелфалан, реже наблюдался мукозит 3 или 4 степени, и длительность нейтропении была меньше. Другие авторы получили аналогичные результаты при применении мелфалана в дозе 200 мг/м^2, и поэтому эта схема сейчас становится стандартной для подготовки больных к аутологичной трансплантации СКПК [88]. Тем не менее, продолжаются ретроспективные исследования альтернативных схем кондиционирования, позволяющих увеличить долю больных, имеющих полный клинический эффект, а также схем кондиционирования больных с плохим прогнозом [73,74].

Аллогенная трансплантация. Основанием для использования аллогенной трансплантации клеток при лечении ММ является наблюдение об излечивании небольшого количества больных с резистентной ММ после стандартной миелосупрессивной пересадки клеток

сингенного донора [89, 90]. Это наблюдение было впоследствии распространено на антигенно совместимых родственных или неродственных доноров, чтобы получить подтверждения предполагаемой реакции «трансплантат против миеломы». К сожалению, смертность, вызванная проведением стандартной аллогенной трансплантации, часто составляет 30-50%, что затрудняет распространение этого метода на всех больных [75, 88, 91-93]. Из-за высокой смертности при такой трансплантации (см. табл. 6) большинству больных вначале проводят стандартную аутологичную трансплантацию, но это еще больше повышает риск смерти после аллогенной трансплантации, если ее проводят после этого.

Недавнее внедрение методики немиелосупрессивной трансплантации открыло возможность проведения аллогенных трансплантаций пожилым больным и больным, ранее получавшим многократные курсы терапии и имеющим плохое физическое состояние [98, 99]. Этот метод хорошо подходит для проведения аллогенной трансплантации у больных ММ, которые часто бывают пожилыми, ранее получали многократные курсы терапии и уже имеют аутологичный трансплантат. Во многочисленных предварительных исследованиях показано, что такая «мини-трансплантация» сопровождается меньшей смертностью, вызванной лечением. Но проблема высокой частоты реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается актуальной даже при использовании аллогенных трансплантатов с удаленными Т-клетками, так как больным после трансплантации вводят донорские лимфоциты для повышения иммунитета [94, 95, 100, 101].

Badros с соавт. [96] недавно сообщили о своем опыте проведения мини-трансплантаций больным с поздними стадиями ММ. Они использовали менее интенсивную схему кондиционирования, быстро снижали дозу профилактики РТПХ и на ранних сроках вводили донорские лимфоциты больным с прогрессирующим заболеванием. У больных, подвергавшихся такой трансплантации, ранняя вызванная лечением смертность составила 10%, в то время как среди 93 аналогичных больных, ранее подвергавшихся стандартной миелосупрессивной трансплантации в том же клиническом центре, ранняя вызванная лечением смертность достигала 29%. Частота клинического эффекта мини-трансплантации была довольно высокой (61%). Однако, несмотря на значительное снижение ранней смертности, поздняя смертность после мини-трансплантаций осталась высокой. К моменту написания отчета умерли 12 больных, в том числе 9 - из-за лечения (6 на поздних сроках и 3 - на ранних сроках) и еще 3 - от прогрессирования заболевания. Поздняя смертность была вызвана в основном РТПХ или осложнениями интенсивной иммуносупрессии, необходимой для контроля РТПХ. Повышенная частота РТПХ может быть обусловлена особенностями развития опухолевых клеток при ММ или пожилым возрастом больных, подвергавшихся аллогенной трансплантации по поводу ММ.

В недавно опубликованной статье *Maloney с соавт.* [97] описывается новая методика проведения парной аутологичной/аллогенной трансплантации вновь-диагностированным больным ММ. По данному методу перед аутологичной трансплантацией СКПК проводят стандартное кондиционирование мелфаланом (200 мг/м^2), а перед аллогенной трансплантацией, осуществляемой вскоре после этого, проводят кондиционирование малой дозой ОВТ и профилактику РТПХ мофетил-микофенолятом и циклоспорином. В этом исследовании выживаемость больных при медиане срока наблюдения после аллогенной трансплантации 323 дня составила 81%. Хотя при этом методе трансплантации тоже наблюдалась высокая частота РТПХ, он может являться новым подходом к безопасной пересадке аллогенных клеток больным ММ.

Одной из предпосылок для проведения аллогенной трансплантации больным ММ является влияние реакции «трансплантат против миеломы». *Tricot с соавт.* [102] описали случай быстрого достижения ремиссии после введения донорских лимфоцитов больному, имевшему рецидив ММ вскоре после трансплантации клеток неродственного донора. Хотя в этом случае развилась сильная РТПХ, многие другие авторы подтвердили возможность достижения клинического эффекта путем введения донорских лимфоцитов в рамках схем профилактики или лечения рецидивов после аллогенной трансплантации [101,103,104]. *Mehta и Singhal* [105] провели обзор имеющейся литературы и обнаружили, что после введения донорских лимфоцитов клинический эффект был достигнут у 22 из 33 доступных для анализа больных с рецидивом ММ. Почти у всех больных, имевших клинический эффект, также наблюдалась РТПХ, требовавшая дополнительного лечения. Эта частота клинического эффекта несколько выше, чем частота, обнаруженная *Salama с соавт.* [106] при обзоре данных международного Регистра пересадки костного мозга. Эти авторы выявили 25 больных, которым проводилась аллогенная трансплантация по поводу рецидива ММ, и частота клинического эффекта (полного + частичного) у них составила 40%. Опять-таки, эффект введения донорских лимфоцитов сильно коррелировал с последующим развитием РТПХ.

Недавно *Bellucci с соавт.* [107] исследовали влияние инфузии донорских лимфоцитов не на течение заболевания, а на восстановление иммунитета после иммуносупрессивной аллогенной пересадки трансплантата с удаленными Т-клетками. Согласно полученным данным, введение донорских лимфоцитов с удаленными $CD8^+$-клетками значительно усиливало восстановление иммунитета, оцениваемого через 6 месяцев методом TREC (анализ зон перестройки Т-клеточного рецептора) и путем анализа состава вариабельного домена β-цепи Т-клеточного рецептора. Таким образом, введение донорских лимфоцитов не только усиливает противоопухолевый иммунитет, но и может значительно усиливать восстановление иммунитета после алло-

генной пересадки трансплантата с удаленными Т-клетками. При рассмотрении этих результатов в контексте недавно проведенных исследований немиелосупрессиной трансплантации с профилактическим введением донорских лимфоцитов или без него становится ясно, что реакция «трансплантат против миеломы» существует, и что вместо наращивания усилий по интенсификации схем кондиционирования следует обратиться к новым подходам, усиливающим иммунную функцию аллогенного трансплантата.

Иммунотерапия. Иммунотерапия является основой аллогенной трансплантации (за счет реакции «трансплантат против миеломы»), и логичным следующим шагом является усиление врожденных или приобретенных иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов. Иммунотерапия путем аутологичной трансплантации имеет дополнительное преимущество низкой токсичности и может проводиться в рамках адъювантной терапии после хирургической резекции опухоли. В настоящее время для иммунотерапии применяются либо вакцины на основе дендритных клеток, либо антиген-специфичная адаптивная Т-клеточная терапия. Одним из ключевых аспектов использования этих методов является выбор антигена, против которого будет создаваться дендритная вакцина или клон Т-клеток.

Разными исследователями уже изучен широкий спектр антигенов опухолевых и плазматических клеток, и пока наибольшие успехи достигнуты при использовании идиотипических вакцин. Этот подход аналогичен методу лечения фолликулярной лимфомы, клетки которой имеют специфическую антигенную детерминанту, распознаваемую вариабельным доменом антител. Этими идиотипическими антителами могут быть нагружены аутологичные дендритные клетки [108, 109], и после подкожного введения таких клеток обратно больному развивается иммунная реакция против исходного опухолеспецифичного антигена. Преимуществами идиотипических вакцин является их специфичность по отношению к опухолевым клеткам (отсутствие взаимодействия с другими антигенами, имеющимися на нормальных плазматических клетках и здоровых тканях).

Однако у больных ММ опухолеспецифичные антигены часто циркулируют в крови, а на поверхности опухолевых клеток их концентрация снижена. Это означает, что опухолевые клетки могут быть окружены свободным антигеном, и благодаря этому избегают уничтожения по иммунным механизмам [110]. Тем не менее, по крайней мере одна группа исследователей успешно использовала идиотипический подход для получения дендритных вакцин против ММ [111]. Эти авторы конъюгировали антимиеломные идиотипические антитела с гемоцианином моллюска *Patella* (ГМП) - высокоиммуногенным белком, являющимся для человека антигеном. Конъюгат вводили в аутологичные дендритные клетки *in vitro*, и вакцинировали больных полученными клетками после аутологичной трансплантации СКПК для лечения минимального остаточного заболевания. У 2 из 12 больных развился идиотип-специфичный клеточный ответ, но у всех больных также развились клеточные и гуморальные реакции против ГМП. Это важно, поскольку после трансплантации СКПК иммунитет может быть ослаблен, особенно при пересадке $CD34^+$-клеток и замедленном восстановлении количества и фракционного состава Т-клеток [86].

Исходя из функционального различия зрелых и незрелых дендритных клеток, *Munshi с соавт.* [86] предположили, что зрелые дендритные клетки, полученные из моноцитов периферической крови, будут сильнее стимулировать иммунную реакцию против антигена, чем незрелые клетки. Во многих работах показано, что незрелые дендритные клетки более эффективно обрабатывают антиген, а зрелые клетки более эффективно его представляют на своей поверхности [113]. Ранее *Munshi с соавт.* уже установили, что дендритные клетки, полученные из моноцитов, способны эффективно обрабатывать антиген и вызывать Т-клеточный ответ [114, 115]. В данном исследовании эти авторы вводили в полученные из моноцитов дендритные клетки парапротеин, выделенный от больных ММ, и эти клетки затем подвергали созреванию с помощью фактора некроза опухоли и интерлейкина-1β. Зрелые клетки затем вводили подкожно, и в различные сроки после этого регистрировали Т-клеточный ответ. Из 5 больных, получавших такое лечение, у 1 достигнут клинический эффект, а у 4 - подтвержденная антиген-специфичная Т-клеточная реакция [112].

Наконец, *Wen с соавт.* [116] недавно сообщили об использовании лизатов целых клеток миеломы для нагрузки дендритных клеток и получения специфичных анти-миеломных Т-клеток. Это было сделано в попытке увеличить частоту клинического эффекта, достигаемую при стимуляции иммунного ответа идиотипическим белком. В этом исследовании *in vitro* использование лизата клеток ММ сопровождалось усиленным формированием цитотоксических Т-клеток, и эффект был обнаружен во всех 4 экспериментах, в то время, как при использовании идиотипического белка эффект был достигнут лишь в 2 из 4 экспериментов. Т-клетки обладали специфичностью к клеткам миеломы и к аутологичным дендритным клеткам, нагруженным лизатом клеток ММ. В то же время эти Т-клетки проявляли минимальную цитотоксичность в отношении аллогенных клеток ММ, нормальных В-клеток, моноцитов периферической крови и В-клеток, трансформированных вирусом *Эпштейн-Бара*. Эти данные иллюстрируют роль дендритных клеток в развитии клеточной иммунной реакции. Использование лизатов клеток ММ может иметь дополнительное преимущество увеличения количества презентируемых опухолевых антигенов, что увеличивает общую вероятность достижения эффекта аутологичной иммунотерапии. Хотя

общая частота клинического эффекта в этих исследованиях была низкой, они проложили дорогу для будущих исследований методов, усиливающих врожденный противоопухолевый иммунитет самостоятельно или в сочетании с аутологичной трансплантацией СКПК.

Заключение. Мы живем в эпоху, когда в лечении ММ появляется много интересного. Прорыв, достигнутый в лечении, поддерживающей терапии и понимании патогенеза этого заболевания, дает больным гораздо больше надежды, чем раньше. Теперь стоит задача использовать эти достижения и провести хорошо спланированные клинические исследования, чтобы убедительно подтвердить имеющиеся преимущества. К сожалению, возможность излечивания ММ остается призрачной, но улучшение методов ее лечения может значительно улучшить выживаемость больных.

Abstract

Multiple myeloma is a cancer of the plasma cells. It is still an incurable but treatable disease. While a myeloma diagnosis can be overwhelming, it is important to remember that there are several promising, new therapies that are helping patients live longer, healthier lives. There is tremendous progress in the field of myeloma research and scientific advances now offer and unprecedented opportunity to treat myeloma patients. This article discusses current standard therapies for myeloma, such as chemotherapy and autologous stem cell transplantation, and the many emerging therapies that are being tested in clinical trials.Information regarding treatments for the disease is constantly changing.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Osgood EE.* The survival time of patients with plasmacytic myeloma. Cancer Chemother Rep 1960; 9: 1-10
2. *Folkman J.* Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995; 333: 1757-63
3. *Vacca A, Rubatti C, PrestaM, et al.* Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metal-loproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. Blood 1999; 98: 3064-73
4. *D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al.* Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 4082-5
5. *Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.* Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341: 1565-71
6. *Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al.* Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 98 (2): 492-4
7. *Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al.* Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2000; 75: 897-902
8. *Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al.* Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. Br J Haematol 2000; 109: 89-96
9. *Barlogie B, Zangari M, Spencer T, et al.* Thalidomide in the management of multiple myeloma. Semin Hematol 2001; 38 (3): 250-9
10. *Rajkumar SV, Hayman S, Fonseca R, et al.* Thalidomide plus dexamethasone (Thal/Dex) and thalidomide alone (Thai) as first-line therapy for newly diagnosed myeloma [abstract]. Blood 2000; 96: 168A
11. *Weber DM, Fankkin K, Gavino M, et al.* Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated myeloma. J Clin Oncol 2003; 21 (1): 16-9
12. *Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al.* Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 2002; 20 (21): 4319-23
13. *Geitz J, Handt S, Zwingengerger K.* Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. Immunopharmacology 1996; 32: 213-21
14. *Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, et al.* Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med 1993; 177: 1675-80
15. *Parman T, Wiley MF, Wells PG.* Free radical mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide ter-atogenicity. Nat Med 1999; 5: 582-58
16. *Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al.* Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production and cytotoxic responses in the CD8+ subset. J Exp Med 1998; 187 (11): 1805-992
17. *Durie BGM, Stepan DE.* Efficacy of low-dose thalidomide (T) in multiple myeloma [abstract]. Blood 1999; 94 Suppl. 1: 316A
18. *Rajkumar SV, Witzig TE.* A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2000; 26: 351-62
19. *Fullerton PM, O'Sullivan DJ.* Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1968; 31: 543-51
20. *Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE.* Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. N Engl J Med 2000; 343: 972-3
21. *Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV.* Deep vein thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. N Engl J Med 2001; 344: 1951-2
22. *Coleman RE.* Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997; 80 Suppl. 8: 1588-94
23. *Thurlimann B.* Bisphosphonates in clinical oncology: focus on pamidronate. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999: 1-113
24. *Evans CE, Braidman IP.* Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. J Bone Miner Res 1994; 26: 95-107
25. *Green J, Muller K, Jaeggi DA.* Preclinical pharmacology of CGP42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res 1994; 19 (5): 745-51
26. *Derenne S, Amiot M, Barille S, et al.* Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoural environment. J Bone Miner Res 1999; 14: 2048-56
27. *Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al.* Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 2000; 60: 2049-954
28. *Luckman SP, Huges DE, Coxon FP, et al.* Nitrogen-containing biphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. J Bone Miner Res 1998; 13: 581-9
29. *Russell RG, Rogers MJ.* Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; 25 (1): 97-106
30. *van Beek E, Pieterman E, Cohen L, et al.* Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophy Res Commun 1999; 264: 108-11
31. *Major P, Lortholary A, Hon J, et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001; 19 (2): 558-67
32. *Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 1996; 334 (8): 488-93
33. *Berenson I, Lichtenstein A, Porter L, et al.* Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol 1998; 16 (2): 593-602
34. *Ali SM, Esteva JF, Hortobagyi G, et al.* Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. J Clin Oncol 2001; 19(14): 3434-7
35. *Philip P.* Chromosomes of monoclonal gammopathies. Cancer Genet Cytogenet 1980; 2: 79-86
36. *Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, et al.* The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. Blood 1985; 66 (2): 380-90
37. *Lai JL, Zandecki M, Mary JY, et al.* Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 177 patients at diagnosis. Blood 1995; 85: 2490-7
38. *Zandecki M, Lai JL, Facon T.* Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. Br J Haematol 1996; 94 (2): 217-27
39. *Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, et al.* Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11 q and not with other karyotype abnormalities. Blood 1995; 86 (11): 4250-6
40. *Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al.* Predictive value of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2000; 18: 804-12
41. *Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, et al.* High incidence of translocations t(ll;14) (q!3;q32) and t(4;14) (p!6;q32). Cancer Res 1998; 58; 5640-5
42. *Avet-Loiseau H, Moreau P, Huyghe P, et al.* A comparative FISH analysis identifies myeloma patient subgroups with different outcome [abstract]. Blood 2001; 98 (11): 370A
43. *Fonseca R, Coignet LJ, Dewald GW.* Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1999 Dec; 13 (6): 1169-80
44. *Seong C, Delasalle K, Hayes K, et al.* Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. Br J Haematol 1998; 101: 189-95
45. *Facon T, Herve AL, Gae G, et al.* Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum p2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood 2001; 97 (6): 1566-71

46. *Debes Marun CS, Bailey RJ, Dewald GW, et al.* In multiple myeloma the combination of an elevated plasma cell labeling index (PCLI) and chromosome 13 deletion, detected by interphase FISH, can identify patients with chromosome 13 abnormalities detected by karyotype [abstract]. Blood 2001; 98 (11): 156A
47. *Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, et al.* The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. Blood 1997; 90: 526-34
48. *Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al.* Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. Blood 2001; 97 (3): 729-36
49. *Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al.* A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor bortezomib (Vel-cade™ formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease [abstract]. Blood 2002; 100: 104A
50. *Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al.* Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed myeloma. Blood 2002; 100: 3063-7
51. *Richardson P, Jagannath S, Schlossman R, et al.* A multi-center randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of two CDC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone (Dex) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. Blood 2002; 100: 104A
52. *Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al.* Arsenic trioxid inhibits growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment [abstract]. Blood 2001; 98 (11): 375A
53. *Deaglio S, Canela D, Gai G, et al.* Evidence of an immunologic mechanism behind the therapeutic effect of arsenic trioxide (As203) in myeloma cells. Leuk Res 2001; 25: 227-35
54. *Munshi NC.* Arsenic trioxide: an emerging therapy for multiple myeloma. Oncologist 2001; 6 Suppl. 2: 17-21
55. *Hussein MA, Mason J. Ravandi F, et al.* A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM): a preliminary report [abstract]. Blood 2001; 98 (11): 378A
56. *Bahis N, Jordan-McMurry I, Grad J, et al.* Phase I results from a phase I/I1 study of arsenic trioxide (As203) and ascorbic acid (AA) in relapsed and chemotherapy refractory multiple myeloma [abstract]. Blood 2001; 98 (11): 375A
57. *Altai M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma: Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996; 335: 91-7
58. *Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al.* Multiple myeloma. In: Hematology: American Society of Hematology Education program book. Washington, DC: American Society of Hematology, 2001: 157-77
59. *Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al.* High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial, Blood 1998; 92: 3131-6
60. *Majolino I, Vignetti M, Melon! G, et al.* Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients: Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. Haematologica 1999; 84: 844-52
61. *Tribalto M, Amadori S, Cudillo L, et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: an Italian multicenter study. Haematologica 2000; 85: 52-8
62. *Blade J, Esteve J, Rives S, et al.* High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission: results of a non-randomized study from a single institution. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 845-9
63. *Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al.* Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. Blood 2000; 95: 7-11
64. *Kyle RA, Lacy MQ.* New approaches to treatment of patients with multiple myeloma. In: Rosenberg SA, editor. Principles and practice of biologic therapy of cancer. Vol. 2. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1-11
65. *Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al.* High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 1999; 17: 2173-9
66. *Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al.* Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 1267-72
67. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol 2001; 114: 822-9
68. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 2001; 114: 600-7
69. *Attal M, Harousseau JL.* Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Semin Hematol 2001; 38 (3): 226-30
70. *Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al.* Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French registry on autologous transplantation in multiple myeloma. Blood 1995; 85 (11): 3077-85
71. *Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al.* Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 1999; 93 (1): 55-65
72. *Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al.* High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. J Clin Oncol 1994; 12 (4): 759-63
73. *Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al.* Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. Br J Haematol 2000; 109: 138-47
74. *Shimoni A, Smith TL. Aleman A. et al.* Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 821-8
75. *Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al.* Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 1996; 88: 4711-8
76. *Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al.* Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? Blood 1996; 88: 838-47
77. *Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al.* Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood 2000; 95: 4008-10
78. *Altai M, Harousseau JL.* Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome. Bull Cancer 2001; 88: 888-92
79. *Altai M, Harousseau JL.* Autologous peripheral blood progenitor cell transplanlalion for multiple myeloma. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 1999; 12: 171-91
80. *Lemoli RM, Fortuna A, Raspadori D, et al.* Selection and transplantation of autologous hematopoietic CD34+ cells for patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma 1997; 26 Suppl. 1: 1-11
81. *Lemoli RM, Fortuna A, Motta MR, et al.* Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood of multiple myeloma patients: positive selection and transplantation of enriched CD34+ cells to remove circulating tumor cells. Blood 1996; 87: 1625-34
82. *Schiller G, Vescio R, Freytes C, et al.* Autologous CD34-selected blood progenitor cell transplants for patients with advanced multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 141-5
83. *Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al.* Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3771-9
84. *Goldschmidt H, Bouko Y, Bourhis JH, et al.* CD34+ selected PBPCT results in an increased infective risk without prolongation of event free survival in newly diagnosed myeloma: a randomized study from the EBMT. San Francisco (CA): American Society of Hematology, 2000: 96
85. *Smith KJ, Hamilton ES, Waller EK, et al.* CD34 selection of peripheral blood progenitor cells for autologous transplant in myeloma and amyloidosis is associated with an increased risk of post transplant varicella zoster. Orlando (FL): American Society of Hematology, 2001: 98
86. *Bomberger C, Singh-Jairam M, Rodey G, et al.* Lymphoid reconstitution after autologous PBSC transplantation with FACS-sorted CD34+ hematopoietic progenitors. Blood 1998; 91: 2588-600
87. *Kay NE, LeongTL. Bone N, et al.* Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. Blood 2001; 98: 23-8
88. *Bjorkstrand B.* European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. Semin Hematol 2001; 38: 219-25
89. *Gahrton G, Svensson H, Bjorkstrand B, et al.* Syngeneic transplantation in multiple myeloma: a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 741-5
90. *Bensinger WI, Demirer T, Buckner CD. et al.* Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation 1996; 18: 527-31
91. *Gahrton G.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. Pathol Biol (Paris) 1999; 47: 188-91
92. *Bensinger WI.* Hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Cancer Control 1998; 5: 235-42
93. *Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al.* Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. Br J Haematol 2001; 113: 209-16
94. *Badros A, Barlogie B, Morris C, et al.* High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotrans-plantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. Blood 2001; 97: 2574-9
95. *Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al.* T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. Blood 2001; 98: 934-9
96. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol 2002; 20(3): 1295-303
97. *Maloney D, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al.* Combining an allogeneic graft versus myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma. Orlando (FL): American Society of Hematology, 2001: 98

98. *Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al.* Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol 1998; 16: 2817-24
99. *Slavin S, Nagler A, NaparstekE, et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduc-tion for the treatment of malignant and nonmalignant hemato-logic diseases. Blood 1998; 91: 756-63
100. *Helg C, Starobinski M, Jeannet M, et al.* Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 1998; 29: 301-13
101. *Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.* Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. J Clin Oncol 2000; 18: 3031-7
102. *Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al.* Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. Blood 1997; 87 (3): 1196-8
103. *Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.* Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1997; 90 (10): 4206-11
104. *Kroger N, Kruger W, Renges H, et al.* Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. Br J Haematol 2001; 112 (2): 421-3
105. *Mehta J, Singhal S.* Graft-versus-myeloma. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 835-43
106. *Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al.* Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 1179-84
107. *Bellucci R, Alyea EP, Weller E, et al.* Immunologic effects of prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma. Blood 2002; 99 (12): 4610-7
108. *Bendandi M, Gocke CD, Kobrin CB, et al.* Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granu-locyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. NatMed 1999; 5: 1171-7
109. *HsuFJ, Benike C, Fagnoni F, et al.* Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. Nat Med 1996; 2: 52-8
110. *Ruffini PA, Kwak LW.* Immunotherapy of multiple myeloma. Semin Hematol 2001; 38: 260-7
111. *Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al.* Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a feasibility study. Blood 1999; 93: 2411-9
112. *Qing Y, Desikan R, Barlogie B, et al.* Optimizing dendritic cellbased immunotherapy in multiple myeloma. Br J Hematol 2002; 117: 297-305
113. *Schlienger K, Craighead K, Lee KP, et al.* Efficient priming of protein antigen-specific human CD4(+) T cells by monocyte-derived dendritic cells. Blood 2000; 96 (10): 3490-8
114. *Butch AW, Kelly KA, Munshi NC.* Dedritic cells derived from multiple myeloma patients efficiently internalize different classes of myeloma protein. Exp Hematol 2001; 29: 85-92
115. *Li Y. Bendandi M, Deng Y, et al.* Tumor-specific recognition of human myeloma cells by idiotype-induced CD8+ T cells. Blood 2000; 96 (8): 2828-33
116. *Wen YJ, Min R, Tricot G, et al.* Tumor lysate specific cytotoxic T lymphocytes in multiple myeloma: promising effector cells for immunotherapy. Blood 2002; 99 (9): 3280-5
117. *Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al.* Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of sceletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. - Cancer J., 2001, Vol. 7, No 5, pp. 377-387
118. *Berenson J., Hillner B., Kyle R. et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. - J. clin. Oncol., 2002, Vol. 20, No 17.