

Po 30 latach nieobecności na rynku talidomid wzbudził zainteresowanie ze względu na działanie hamujące angiogenezę, immunomodulacyjne i przeciwzapalne. W Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany do leczenia rumienia guzowatego towarzyszącego trądowi. W artykule przedstawiono możliwości leczenia szpiczaka mnogiego za pomocą talidomidu, dawkowanie leku oraz objawy uboczne leczenia.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, talidomid, leczenie nowotworów.

More than three decades after its withdrawal from the world market thalidomide is attracting growing interest because of its reported antiangiogenic, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. Recently, the drug was approved for sale in the United States for the treatment of erythema nodosum leprosum. This review presents a new possibility of treatment of multiple myeloma patients with thalidomide. The dosage and side effects of thalidomide are described.

Key words: multiple myeloma, thalidomide, cancer treatment.

Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego

Thalidomide in the treatment of multiple myeloma

Małgorzata Rokicka-Piotrowicz

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

WSTĘP

Talidomid został wprowadzony do lecznictwa w 1958 r. w Niemczech jako lek przeciwdrgawkowy. Na początku lat 60. stosowano go w zapobieganiu porannym nudnościom towarzyszącym wczesnemu okresowi ciąży, w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz migrenowych bólów głowy. W 1961 r. w piśmiennictwie pojawiły się pierwsze doniesienia na temat możliwości istnienia związku pomiędzy przyjmowaniem talidomidu a występowaniem ciężkich wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez matki zażywające lek w czasie ciąży. W następnych latach wady wrodzone spowodowane przyjmowaniem talidomidu określono jako embriopatię potalidomidową. Lek uznano za teratogen, który na wielką skalę spowodował nieszczęścia wielu rodziców i dzieci i wycofano z lecznictwa. Historia talidomidu przez wiele lat symbolizowała nieprzewidywalne zagrożenia, z jakimi może mieć do czynienia współczesna medycyna [1].

MECHANIZM DZIAŁANIA

W ostatnich kilku latach zwrócono ponownie uwagę na talidomid, tym razem ze względu na jego unikalne działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne, najwyraźniej zaznaczone w leczeniu różnych, ciężkich schorzeń skóry, w tym zwłaszcza związanych z trądem [2]. W 1998 r. lek został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA) do leczenia rumienia guzowatego oraz innych stanów zapalnych skóry towarzyszących trądowi. Wdrożenie terapii uwarunkowano koniecznością przestrzegania wielu zasad bezpieczeństwa, a zwłaszcza stosowania pewnych metod antykoncepcji w czasie leczenia oraz ścisłego monitorowania stanu pacjentów [1, 3]. Talidomid okazał się skuteczny w terapii wielu chorób dermatologicznych, takich jak aftowe zapalenie jamy ustnej, choroba Behceta, skórna postać tocznia rumieniowatego, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, wyniszczenie towarzyszące zakażeniu HIV oraz w nacieku limfocytarnym Jessnera, sarkoidzie, świeżdzie, także pochodzenia trądzikowego, towarzyszącemu mocznicy i rumieniowi wielopostaciowemu [4].

Jednym z najbardziej interesujących mechanizmów działania talidomidu jest hamowanie angiogenezy oraz pobudzanie apoptozy w komórkach naczyń krwionośnych unaczyniających nowotwory [5, 6]. Angiogeneza jest to powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Fizjologicznie zjawisko to występuje w procesach: wzrostu embrionalnego, gojenia się ran i w cyklu menstruacyjnym. Angiogeneza odgrywa podstawową rolę w rozroście niektórych nowotworów i powstawaniu przerzutów. Mechanizm molekularny tego procesu nie został w pełni poznany. Składa się on z kilku etapów. Pierwsza faza – aktywacji angiogenezy, polega na postępującej fragmentacji błon podstawnych naczyń, migracji i proliferacji naczyń śródbłonka, które tworzą światło naczyń. Druga faza – rezolucji, polega na stabilizacji i dojrzewaniu nowo powstałych naczyń z udziałem pericytów, zahamowaniu proliferacji komórek śródbłonka, powstaniu nowej błony podstawnej i tworzeniu się nowych połączeń naczyniowych. Ostatnia faza może przebiegać niekompletnie, co tłumaczy charakterystyczne cechy unaczynienia nowotworów, takie jak nieregularny przebieg lub ubytki błony podstawnej naczyń. Powstawanie nowych naczyń jest regulowane przez wiele substancji o działaniu pobudzającym i hamującym. Czynniki wzrostu działające pobudzająco na powstawanie śródbłonka są wydzielane przez komórki nowotworowe oraz komórki zapalne gospodarza. Zalicza się do nich czynnik wzrostu komórek śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), kwaśny i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*acid and basic fibroblast growth factor*, a FGF i b FGF), płytkopochodny czynnik wzrostu komórek śródbłonka (*platelet derived endothelial growth factor*, PDEGF) transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF β), czynnik martwicy guzów (*tumor necrosis factor* – TNF). Wyodrębniono także czynniki hamujące angiogenezę naczyń, takie jak trombospondyna, angiostatyna i endostatyna. Angiogeneza jest dodatkowo modyfikowana przez różne czynniki metaboliczne, stan utlenowania tkanek oraz zwolnienie lub/i zmienione warunki przepływu krwi zależne od zaburzeń krzepnięcia oraz uszkodzenia śródbłonka naczyń [7, 8].

Zwiększoną angiogenezę naczyń, odgrywającą kluczową rolę w rozroście i szerzeniu się guzów litych opisano także w szpiczaku mnogim [9]. Występowanie tego zjawiska ma niekorzystną wartość prognostyczną w tej chorobie [10, 11]. Schreiber i wsp. wykazali ponadto, że gęstość nowo tworzonych naczyń szpiku w przypadkach szpiczaka z towarzyszącymi zaburzeniami cytogenetycznymi o niekorzystnej wartości prognostycznej w postaci delecji chromosomu 13q, jest większa w porównaniu z chorymi bez tej aberracji chromosomalnej [12]. Szpiczak jest nowotworem układu krwiotwórczego, w którym od 40 lat nie udało się osiągnąć wyraźnego postępu w leczeniu. Wprowadzenie w ostatnich latach wysoko dawkowanej chemioterapii, wspomaganej przeszczepianiem komórek macierzystych układu krwiotwórczego nie zmieniło 5-letniego okresu przeżycia chorych leczonych chemioterapią, który udaje się uzyskać jedynie w 29 proc. przypadków. Choroba dotyka coraz częściej młodych ludzi – ok. 15 proc. chorych jest w wieku poniżej 45 lat. Istnieje zatem pilna potrzeba poszukiwania nowych możliwości leczenia tej choroby.

Olsen i wsp. już w 1965 r. zaobserwowali zahamowanie postępu szpiczaka u chorego leczonego talidomidem [15]. Przez wiele lat nie kontynuowano tego kierunku terapii, ze względu na działania niepożądane leku, a zwłaszcza jego wpływ teratogeny. Talidomid ponownie zastosowano w leczeniu szpiczaka ze względu na działanie hamujące angiogenezę i immunomodulacyjne [11, 12]. Nie udało się jednak wykazać korelacji nasilenia angiogenezy ocenianej badaniem gęstości naczyń w szpiku z reakcją na leczenie u poszczególnych chorych [13].

Wyniki wielu badań przeprowadzonych w ostatnich latach nie przyniosły ostatecznego wyjaśnienia przeciwnowotworowego mechanizmu działania talidomidu. Udowodniono natomiast, że ma on wielokierunkowe działania biologiczne, które mogą wpływać pośrednio hamująco na rozrost komórek szpiczaka lub/i zmieniać właściwości mikrośrodowiska hematopoetycznego, w którym rozwija się nowotwór. Shingal i wsp. sugerują, że talidomid działa bezpośrednio cytotoksycznie na nowotworowe plazmocyty, za czym przemawia krótki czas, po którym obserwuje się korzystny efekt kliniczny podawania leku [13]. Można spekulować, że talidomid bezpośrednio hamuje wzrost nowotworowych plazmocytoz lub/i komórek podścieliska przez uszkodzeniem DNA za pośrednictwem wolnych rodników. Ten sam mechanizm odpowiada najprawdopodobniej za działanie teratogenne leku [26].

Talidomid hamuje wytwarzanie TNF- α przez monocyty i limfocyty T *in vitro* [16]. Z kolei *in vivo*, podczas leczenia talidomidem występuje zwiększenie stężenia TNF- α w surowicy u chorych zakażonych HIV, co przemawia przeciwko zahamowaniu syntezy TNF

Tab. 1. Proponowane mechanizmy działania talidomidu

Proponowane mechanizmy działania talidomidu
1. Zahamowanie wytwarzania TNF.
2. Zwiększenie syntezy IL-2 przez komórki jednojądrowe.
3. Zwiększenie lub zmniejszenie syntezy IFN- γ .
4. Zahamowanie wytwarzania IL-6, IL-10 i IL-12.
5. Zwiększenie wytwarzania IL-4 i IL-5.
6. Zwiększenie liczby limfocytów CD4+ i CD8+.
7. Kostymulacja limfocytów T.
8. Zahamowanie angiogenezy.
9. Zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych.
10. Wpływ na ekspresję cząstek adhezyjnych na komórkach szpiczaka i mikrośrodowiska.

przez lek *in vivo* [17]. Trudno wytłumaczyć sprzeczność pomiędzy stężeniem TNF *in vivo* i *in vitro*, być może stężenie w surowicy nie odzwierciedla aktywności biologicznej tego czynnika. Zahamowanie syntezy TNF- α nie współistnieje ze zmniejszeniem wydzielania interleukin, takich jak IL-2. Wręcz przeciwnie, lek stymuluje wytwarzanie IL-2, która może działać antyproliferacyjnie, a ponadto modyfikować działanie układu odpornościowego w kierunku działania przeciwnowotworowego [18]. W dostępnym piśmiennictwie przeważa pogląd, że talidomid zwiększa wytwarzanie IFN- γ [19, 20, 21]. Lek ten hamuje produkcję IL-6, IL-10 i IL-12 [22], a zwiększa wytwarzanie IL-4 i IL-5 [19]. IL-6 jest silnym czynnikiem pobudzającym wzrost plazmocytoz, zahamowanie wytwarzania tej cytokiny przez talidomid może częściowo tłumaczyć jego działanie przeciwnowotworowe w tej chorobie.

Stwierdzono także, że talidomid jest silnym kostymulatorem ludzkich limfocytów T *in vitro* oraz zwiększa liczbę zarówno limfocytów CD 4+, jak i CD 8+ [24]. Ponadto wykazano, że lek ma właściwości zwiększania ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczaka i podścieliska szpiku [25, 27]. Bellamy i wsp. stwierdzili, że talidomid może hamować ekspresję VEGF i FGF 2 lub receptorów dla tych czynników wzrostu [28]. Zestawienie możliwych mechanizmów działania talidomidu w szpiczaku przedstawiono w tab. 1.

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH

Seah i wsp. opisali korzystną reakcję na podawanie talidomidu u 2 chorych z nawrotem szpiczaka IgA. Po kilku tygodniach leczenia zanotowano znaczną redukcję stężenia białka monoklonalnego w surowicy [29].

W 1999 r. Singhal i wsp. opublikowali analizę kliniczną skuteczności leczenia talidomidem u 84 chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim. Badana grupa obejmowała także chorych poddanych leczeniu wysoko dawkowaną chemioterapią. U 8 chorych uzyskano 90-procentową redukcję stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub mo-

czu, u 6 chorych o 75 proc., u 7 chorych o 50 proc. Ogółem reakcją na leczenie zanotowano w 32 proc. przypadków. Odpowiedź na terapię występowała średnio po 2 mies. przyjmowania leku. Przeżycie co najmniej roku uzyskano u 58 proc. chorych, natomiast jednoroczne przeżycie bez objawów choroby zanotowano u 22 proc. pacjentów [13]. Po 2 latach obserwacji u 60 proc. chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie wystąpił nawrót choroby [30].

Kneller i wsp. podawali talidomid 17 chorym z opornymi lub nawrotowymi postaciami szpiczaka, uzyskując odpowiedź u 11 chorych, w tym u 5 leczenie było bardzo skuteczne, ponieważ zanotowano u nich znaczne, przekraczające 75 proc. wartości wyjściowej, zmniejszenie stężenia białka M w surowicy lub moczu [31].

Grupa szwedzka [32] potwierdziła skuteczność leczenia talidomidem w grupie 23 chorych z zaawansowanym lub opornym szpiczakiem mnogim. Zanotowano częściową remisję choroby u 43 proc. chorych. W niektórych przypadkach korzystny efekt terapeutyczny talidomidu był silniejszy niż po uprzednio stosowanej chemioterapii, takiej jak VAD lub wysoko dawkowany melfalan wspomagany przeszczepieniem komórek macierzystych.

Rajkumar i wsp. z *Mayo Clinic* przedstawili analizę skuteczności talidomidu u 16 chorych z nawrotem szpiczaka po leczeniu cytostatycznym. W 25 proc. przypadków uzyskano częściową remisję choroby wyrażającą się zmniejszeniem stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub moczu o ponad 50 proc. [33].

Polskie doświadczenia leczenia talidomidem chorych z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka przedstawił Hus i wsp. [34]. Badania wykonano w grupie 30 chorych. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 60 proc. leczonych, u 33 proc. redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub moczu i odsetka plazmocytoz w szpiku przekraczała 50 proc.

Tab. 2. Zestawienie prób klinicznych leczenia talidomidem nawrotowych i opornych stadiów szpiczaka

Autor	Liczba chorych	Proc. odpowiedzi na leczenie
Singhal i wsp.	84	32
Kneller i wsp.	17	64
Juliusson i wsp.	23	43
Rajkumar i wsp.	16	25
Hus i wsp.	30	60

Podsumowanie wyników leczenia chorych z nawrotowymi lub opornymi postaciami szpiczaka zamieszczono w tab. 2. Są to wstępne analizy kliniczne, obejmujące grupy chorych o niedużej liczebności. Wyniki są jednak zachęcające, zważywszy że dotychczasowe rezultaty leczenia szpiczaka są wysoce niezadowolające, a możliwości leczenia alternatywnego są ograniczone.

W przypadkach nawrotu szpiczaka po leczeniu talidomidem stosowane są próby kojarzenia podawania leku z chemioterapią skojarzoną lub deksametazonem. Zastosowanie schematu leczenia DT-PACE (deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) pozwoliło na uzyskanie zmniejszenia o 50 proc. stężenia białka monoklonalnego u 70 proc. uprzednio leczonych chorych. Zanotowano jednak 3 zgony w grupie 43 leczonych chorych, co świadczy o dużej toksyczności terapii [35]. Inną możliwością leczenia opornych przypadków jest dobrze tolerowane klinicznie skojarzenie klarytromycyny, talidomidu i deksametazonu [36]. W skojarzeniu tym klarytromycyna ma być biomodulatorem talidomidu. Wskazaniem do zastosowania skojarzonego leczenia talidomidem i chemioterapią może być szybkie tempo progresji choroby.

Leczenie talidomidem może być opcją u chorych nie wyrażających zgody na konwencjonalną chemioterapię [30]. W grupie 12 chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem, którzy odmówili leczenia chemioterapią Singhal i wsp. uzyskali w 8 przypadkach zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego, u 7 chorych dobra reakcja na terapię utrzy-

mywała się przez 8 mies. Podanie talidomidu można rozważyć w leczeniu podtrzymującym chorych na szpiczaka po zabiegu wysoko dawkowanej chemioterapii i autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu α lub/i chemioterapii. Tab. 3. przedstawia kryteria selekcji chorych na szpiczaka do podtrzymującego leczenia talidomidem po autotransplantacji komórek krwiotwórczych zaproponowane przez Singhala [30].

DAWKOWANIE

Leczenie talidomidem rozpoczyna się od małej dawki wynoszącej 200 mg/dobę. Autorzy amerykańscy zalecają przyjmowanie dobowej porcji leku jednorazowo na noc, w celu zmniejszenia objawów niepożądanych ze strony układu nerwowego. Jednak zgodnie z parametrami farmakokinetycznymi – okres półtrwania talidomidu wynosi 6 godz. – bardziej racjonalne wydaje się podawanie leku w dawkach podzielonych 2 razy/dobę. Obserwacje Juliussona i wsp. wskazują, że stosowanie talidomidu w dawkach podzielonych jest skuteczniejsze, ponieważ reakcja na lek występuje po krótszym okresie stosowania [32]. Dawkę leku zwiększa się o 100 mg co 7 dni. Najczęściej chorzy dobrze tolerują przyjmowanie 300–400 mg talidomidu/dobę. Docelowa maksymalna dawka leku wynosi 800 mg/dobę, ale jest rzadko stosowana ze względu na występowanie objawów niepożądanych. Nie jest znana minimalna skuteczna dawka talidomidu, ale reakcję na leczenie notowano już po 50–100 mg/dobę. Terapię prowadzi się przez wiele miesięcy odpowiednio dobraną dawką podtrzymującą [37].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Talidomid wywołuje liczne objawy niepożądane, które bywają nawet powodem rezygnacji z leczenia. Najczęściej występują objawy ze strony układu nerwowego: senność, brak koordynacji ruchowej, zespół splatania. Obwodowe uszkodzenie nerwów po talidomidzie może być nieodwracalne, nie stwierdza się korelacji pomiędzy czasem stosowania leku i dawkowaniem a pojawieniem się zmian neurologicznych. Konieczne jest uprzedzenie chorego o objawach prodromalnych tego powikłania: drętwieniu i mrowieniu kończyn.

W przypadku wystąpienia takich symptomów lek należy natychmiast odstawić. Wskazana jest kontrola wstępna EMG oraz okresowe, co 3 mies., badanie neurologiczne podczas leczenia. Można stosować profilaktycznie witaminę B₆ 100 mg/dobę. U niektórych chorych występuje uciążliwe drżenie mięśni. Chorzy nie mogą prowadzić aktywnego życia ze względu na uczucie znacznego zmęczenia i osłabienia towarzyszącego terapii.

Powszechnie występują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: przede wszystkim zaparcia (rzadko biegunki), co wymaga zmiany nawyków żywieniowych oraz okresowo stosowania leków przeczyszczających. W nielicznych przypadkach występują nudności, wymioty oraz zapalenie jamy ustnej. Czasami chorzy chudną i gorączkują w czasie leczenia. Ciężkie powikłanie, które opisano w kilku przypadkach to nekroliza naskórka całego ciała. Niebezpieczeństwo to wzrasta w przypadku leczenia skojarzonego talidomidu z deksametazonem [38]. Opisano także objawy uboczne ze strony układu krwiotwórczego i naczyniowego: małopłytkowość, granulocytopenię, niedokrwistość oraz zakrzepicę żylną. Z drugiej strony u chorych z korzystnym efektem działania talidomidu zaobserwowano poprawę niektórych wskaźników morfologii krwi, takich jak niedokrwistość i małopłytkowość (Dmoszyńska, doniesienie nie opublikowane).

Ze względu na działanie teratogenne, stosowanie leku jest uwarunkowane uzyskaniem indywidualnej zgody chorego na terapię oraz pod warunkiem uzyskania zgody właściwej komisji bioetycznej. Kobiety w wieku rozrodczym są zobowiązane do stosowania 2 rodzajów leczenia antykoncepcyjnego, mężczyźni muszą stosować prezerwatywy lub powstrzymać się od kontaktów seksualnych.

PODSUMOWANIE

Talidomid jest od dawna oczekiwaną nową opcją leczenia chorych na szpiczaka o unikalnym i ciągle mało poznanim mechanizmie działania. Na razie z powodzeniem stosuje się go jako monoterapię w grupie chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim. Okres obserwacji pacjentów jest zbyt krótki, aby ocenić długofalowe efekty terapii. Pewne ograniczenie leczenia stanowi dość długa lista objawów niepożądanych. W przyszłości zostanie poznana odpowiedź na wiele pytań, które nasuwają się w związku ze stosowaniem talidomidu. Jak długo trwa odpowiedź na leczenie? Czy skojarzenie z chemioterapią jest korzystne i dobrze tolerowane? Czy nie byłoby celowe zastosowanie leku przed chemioterapią?

Jest pewnym zaskoczeniem to, że talidomid znalazł do tej pory największe zastosowanie w szpiczaku mnogim, gdyż jest wiele innych nowotworów, w których zahamowanie agoneogenezy powinno wywierać większy efekt leczniczy. Na razie jednak dane klinicz-

Tab. 3. Kryteria selekcji chorych na szpiczaka do leczenia podtrzymującego talidomidem po autotransplantacji komórek krwiotwórczych

Sytuacja kliniczna chorych	Selekcja chorych
Uprzednio leczeni autotransplantacją	1. Wywiady dobrej reakcji na leczenie talidomidem uprzednio. 2. Nietolerancja deksametazonu lub interferonu. 3. Brak odpowiedzi na deksametazon w przeszłości (jako alternatywa interferonu). 4. Niewydolność szpiku (jako alternatywa do deksametazonu).
Nieleczeni autotransplantacją	Próba leczenia talidomidem przez 6 tyg., chorzy z dobrą reakcją na leczenie mogą otrzymać talidomid po autotransplantacji, chorzy bez reakcji na talidomid powinni otrzymywać interferon lub/i deksametazon.

ne dotyczące innych nowotworów są ograniczone. Pewne korzystne skutki obserwowano w mięsaku Kaposiego, raku piersi, raku nerki i raku jelita grubego [30]. Ponadto, poprawę obserwowano też w pewnych postaciach zespołów mielodysplastycznych. Należy sądzić, że najbliższe lata przyniosą wiele nowych danych dotyczących tego leku oraz możliwości jego stosowania w skojarzeniach z cytostatykami.

PIŚMIENNICTWO

- Annas GJ, Sherman E. *Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the twentieth century*. Am J Public Health 1999; 89: 98-101.
- Hales BF. *Thalidomide on the comeback trail*. Nat Med 1999; 5: 489-90.
- Ault A. *Thalidomide makes a return to US health care*. Lancet 1998; 352: 298.
- Kontogiannis V, Powell RJ. *Use thalidomide in dermatological indications*. BioDrugs 2000; 13: 255-65.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 4082-5.
- Folkman J. *Clinical application of research on angiogenesis*. N Engl J Med 1995; 333: 1757-63.
- Mc Namara DA, Harmey J, Walsh TN, et al. *Significance of angiogenesis in cancer therapy*. Br J Surg 1998; 85: 1044-55.
- Dmoszyńska A. *Talidomid – nowe możliwości leczenia szpiczaka mnogiego*. Acta Haematol Pol 2000; 31: 5-9.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, et al. *Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma*. Br J Haematol 1994; 87: 505-8.
- Rajkumar SV, Witzig TE. *A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma*. Cancer Treatment Rev 2000; 26: 351-62.
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al. *Bone marrow angiogenesis and mast cell density increase simultaneously with progression of human multiple myeloma*. Br J Cancer 1999; 79: 451-5.
- Vacca A, Ribatti D, Presta M, et al. *Bone marrow neovascularisation, plasma cell angiogenic potential and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma*. Blood 1999; 93: 3064-73.
- Singal S, Metha J, Desikan R, et al. *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 1999; 341: 1565-71.
- Schreiber S, Ackermann J, Obermaier A, et al. *Multiple myeloma with deletion of chromosome 13q is characterized by increased bone marrow neovascularization*. Br J Haematol 2000; 110: 605-9.
- Olsen KB, Hall TC, Horton J, et al. *Thalidomide in the treatment of advanced cancer*. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 292-7.
- Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. *Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes*. J Exp Med 1991; 173: 699-703.
- Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzel J i wsp. *Thalidomide for treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection*. NEJM 1997; 336: 1487-93.
- Shannon EJ, Sandoval F. *Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concavalin A, staphylococcal enterotoxin A, and purified protein derivative*. Immunopharmacology 1995; 31: 109.
- Mc Hugh SM, Rifkin IR, Deighton J, et al. *The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures*. Clin Exp Immunol 1995; 99: 160-7.
- Parida-Sanchez S, Favila-Castillo L, Pedraz-Sanchez S, et al. *IgG antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN-gamma levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment*. Int Arch Allergy Immunol 1998; 116: 60-6.
- Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, et al. *Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells*. Immunopharmacology 1998; 40: 11-20.
- Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, et al. *Inhibition of IL-12 production by thalidomide*. J Immunol 1997; 64: 971-8.
- Calabrese L, Fleischer AB. *Thalidomide: current and potential clinical application*. Am J Med 2000; 108: 487-95.
- Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. *Thalidomide costimulates primary human lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production and cytotoxic response in CD8+ subset*. J Exp Med 1998; 187: 1885-92.
- Vacca A, Di Loretto M, Ribatti D, et al. *Bone marrow of patients with active multiple myeloma: angiogenesis and plasma cell adhesion molecules LFA, VLA 4, LAM 1 and CD 44*. Am J Hematol 1995; 50: 9-14.
- Parman T, Wiley MJ, Wells PG. *Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity*. Nat Med 1999; 5: 582-5.
- Geitz H, Handt S, Zwingerberger K. *Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade*. Immunopharmacology 1996; 31: 213-21.
- Bellamy WT, Richter R, Frutiger Y, et al. *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies*. Cancer Res 1999; 59: 728-33.
- Seah HL, Maclean R, Burnett AK. *Thalidomide in IgA multiple myeloma*. 40th ASH Meeting 1998, Blood abstr. 4205.
- Singhal S, Metha J. *Thalidomide in cancer. Potential uses and limitation*. BioDrugs 2001; 15: 163-72.
- Kneller A, Raanani P, Hardan I, et al. *Therapy with Thalidomide in refractory multiple myeloma patients-the revival of an old drug*. Br J Haematol 2000; 108: 391-3.
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. *Frequent good partial remission from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma*. Br J Haematol 2000; 19: 89-96.
- Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. *Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc 2000; 75: 897-901.
- Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M i wsp. *Monoterapia talidomidem chorych z oporną lub nawrotową postacią szpiczaka plazmocytozy*. Acta Haematol Pol 2000; 31: 407-14.
- Munshi N, Desikan R, Zangari M, et al. *Chemotherapy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma (MM) [abstract]*. Blood 1999; Suppl. 1, no. 540.
- Coleman M, Leonard JP. *BLT-D (biaxin, low-dose thalidomide and dexamethasone) produces consistent responses in myeloma and Waldenström's macroglobulinemia [abstract]*. Proc ASCO 2000; 27.
- Larkin M. *Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma*. Lancet 1999; 354: 925.
- Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. *Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide for myeloma*. N Engl J Med 2000; 343: 972-3.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Małgorzata Rokicka-Plotrowicz**
Katedra i Klinika Hematologii
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa