

Н.Я. Серафин
Л.М. Лукавецький
О.М. Цяпка
І.Л. Гумен
Н.Я. Томашевська
М.Я. Кисельова
З.В. Масляк

Інститут патології крові
та трансфузійної медицини
АМН України, Львів, Україна

Кримський республіканський
клінічний онкологічний
диспансер, Сімферополь,
АР Крим, Україна

Ключові слова: множинна
мієлома, талідомід, ремісія,
парапротеїн.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЄЛОМУ: ДОСВІД ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Резюме. У роботі представлено аналіз літератури та власний досвід застосування талідоміду при множинній мієломі, приведено результати оцінки ефективності лікування та безпечності застосування препарату у хворих з резистентними та рефрактерними формами захворювання; обговорено можливість його застосування як одного з перспективних альтернативних методів лікування пацієнтів з множинною мієломою.

Множинна мієлома (ММ) — В-клітинна злоякісна неоплазія, яка характеризується збільшенням кількості монотипних плазматичних клітин у кістковому мозку (КМ), що асоціюється з наявністю моноклонального парапротеїну у сироватці крові або сечі, зниженням рівня нормальних імуноглобулінів та деструктивними змінами у кістках. Загальноприйняте лікування алкілюючими засобами, антрациклінами та кортикостероїдами у середньому продовжує життя пацієнтів до 3–4 років; до 5–6 років — високодозова терапія з наступною автотрансплантацією КМ. Остання в свою чергу асоціюється з високим ризиком смертності. Успіхів у терапії супроводу досягнули з впровадженням бісфосфонатів та застосуванням рекомбінантних ростових факторів для стимуляції гемопоєзу [2, 4, 39]. Однак, незважаючи на прогресивні зміни у лікуванні, захворювання залишається невиліковним у зв'язку з неминучим рецидивом та розвитком резистентності пухлинних клітин до застосованих лікарських засобів. Це зумовлює потребу в нових терапевтичних стратегіях [18, 41].

У прогресії ММ, що проявляється проліферацією резистентних до терапії пухлинних клітин з високою життєздатністю та здатністю до міграції, важливу роль відіграє мікрооточення КМ. Слід зазначити, що адгезія мієломних клітин до стромальних клітин КМ не лише сприяє резистентності перших до індукованого терапією апоптозу, але й стимулює секрецію інтерлейкіну-6 (IL-6). Останній в свою чергу посилює аутокринний та паракринний механізми росту мієломних клітин. Мієломні клітини, які локалізовані в КМ, секретують, крім того, ряд цитокінів (TNF-альфа, TGF-бета, VEGF), що посилюють секрецію IL-6 стромальними клітинами КМ [37].

ММ є практично єдиним гематологічним злоякісним захворюванням, при якому однозначно

доведена роль ангиогенезу у прогнозуванні перебігу захворювання [9]. Розуміння патогенезу ММ і ролі у ньому клітинного мікрооточення дозволило відкрити нову сторінку у лікуванні при цьому захворюванні, а саме застосування препаратів-інгібіторів ангиогенезу, одним з яких є талідомід та його аналоги [6, 11, 32].

Талідомід уперше синтезували у Німеччині в 1953 р., а в жовтні 1957 р. він з'явився на ринку як снодійний та протиблювотний засіб для вагітних. На початку 60-х препарат отримав ліцензію у більш ніж 40 країнах світу та став відомим седативним засобом та антиеметиком в I триместр вагітності. У 1961 р. Lenz та McBride висловили занепокоєння щодо тератогенної дії талідоміду. Підтвердження їх висновків набуло широкого розповсюдження і вже до кінця цього ж року препарат зняли з обігу в багатьох країнах. Ушкодження, що діагностували приблизно в 10 000 новонароджених, проявлялись відсутністю кінцівок, вух, порушенням слуху, дефектами обличчя, піднебіння та шлунково-кишковими аномаліями [15]. Після усунення з фармацевтичного ринку препарат застосовували лише у клінічних дослідженнях при лікуванні аутоімунних та дерматологічних захворювань. Наприклад, він ефективний у лікуванні вузлуватої еритеми (*erythema nodosum leprosum*) та хронічної форми захворювання «трансплантат проти хазяїна» (*chronic graft versus host disease*) після аллогенної трансплантації КМ [24]. Завдяки ефективності при останній встановлено імуномодулюючий ефект талідоміду, пізніше доведено його антиангіогенні властивості, що пов'язані з індукцією фактора росту фібробластів-2 [36]. З середини 90-х років у країнах Західної Європи препарат застосовують як сучасний антинеопластичний засіб лікування за наявності ряду пухлин (у тому числі рак молочної залози, карцинома нирки та гліома), а також ММ, остео-

мієлофіброзу, а останнім часом мієлодиспластичного синдрому та деяких типів лейкемії.

Талідомід α -N-[phthalimido] glutamide) є похідним глютамінової кислоти. За своєю будовою це система, що містить два імідинових кільця та один хіроловий центр. При фізіологічному рН талідомід перебуває у формі оптично активних S і R ізомерів. S ізомер пов'язаний з тератогенною дією, R ізомер первинно відповідає за седативну. Препарат проходить швидкий рН-залежний гідроліз до декількох метаболітів, які швидко виводяться; його біологічна дія істотно змінюється залежно від середовища. Завдяки низькій водорозчинності, засіб повільно всмоктується у кишечнику і швидко розпадається у плазмі крові з періодом піврозпаду 4–5 год, тому не викликає гострої токсичності [3].

Спостерігали 13 пацієнтів (5 жінок та 8 чоловіків) із резистентною до попередніх методів лікування або рецидивуючою ММ та 1 хворого з уперше виявленою плазмобластною лейкемією, які отримували лікування талідомідом. Вік хворих коливався в межах 36–78 років. У 3 пацієнтів захворювання діагностовано у 2002 р., у 2 — в 2004 р., у 5 — у 2005 р., у 4 — у 2006 р. Попередньо хворі на ММ отримували курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами: MP, VBMCP, VAD, Z-Dex, HDex. 1 хворій проводили високодозову ПХТ з мельфаланом та циклофосфамідом з врахуванням подальшої автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Однак, «колекції» стовбурових клітин не вдалось провести, що зумовило відмову від даного методу лікування. Оцінку клінічної відповіді проводили на підставі загального аналізу крові, протеїнограми, біохімічних показників крові, результатів цитологічного дослідження КМ.

Перед початком лікування талідомідом 6 хворих віднесли до II стадії, 8 — до III стадії ММ згідно з шкалою Salmon-Durі. Загальний статус за шкалою ECOG у 4 хворих оцінений в 1, а у решти — в 2 бали. Основною причиною обмеження рухомості пацієнтів був больовий синдром. В усіх хворих виявляли деструктивні зміни у кістках. Результати лабораторних досліджень щодо оцінки ефективності лікування хворих представлені в таблиці. Кількість плазматичних клітин у КМ коливалась від 2,7 до 87,0%. Середній рівень загального білка становив 90 г/л, парапротеїну — 34,1 г/л, що відобразилось на швидкості осідання еритроцитів. У 7 пацієнтів діагностований анемічний синдром, причому анемію важкого ступеня виявляли у хворого на гостру плазмобластну лейкемію. У 2 — діагностована ниркова форма ММ, з рівнем білка у сечі 6,6‰ із суттєвим підвищенням рівня сечовини та креатиніну (23,45 мг/л та 433,0 мг/л відповідно). У 1 хворої виявлена несекретуюча мієлома.

Хворі погодились лікуватись талідомідом за власним бажанням у зв'язку з відсутністю альтернативних ефективних методів лікування. 1 пацієнтку дітородного віку, а також хворих чоловіків попередили про тератогенний ефект препарату і необхідність

контрацепції. Режими терапії: 1 пацієнтка отримувала препарат як монотерапію невисокими дозами (80 мг/добу), решта хворих — комбіновані курси: з дексаметазоном (40 мг 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дні місяця); з кларитроміцином (250–1000 мг/добу) та дексаметазоном (20–40 мг 1 раз на тиждень); з ловастатином (80–40 мг/добу) та дексаметазоном (20 мг/добу чотириденними циклами тричі на місяць); з циклофосфамідом (500 мг/добу 1 раз на тиждень) та дексаметазоном (40 мг/добу 1–4-й та 12–15-й дні місяця). Добова доза талідоміду становила 100–300 мг, лікування тривало від 3 до 22 міс. З даних таблиці видно, що у всіх хворих отримано позитивну динаміку основних показників крові: усунено анемічний синдром, знизилась рівні загальної білка та особливо парапротеїну у крові. В 10 разів знизився вміст плазматичних клітин у КМ. Причому відповідь на терапію була отримана вже після першого місяця лікування і проявлялася зниженням рівня парапротеїну до його повної ліквідації, зменшенням ШОЕ та зростанням рівня гемоглобіну. Середній час редукції рівня парапротеїну на 50% становив 3 міс. На сьогодні у 4 пацієнтів досягнута повна клініко-гематологічна ремісія, 1 хвора померла внаслідок супутньої патології.

Таблиця

Лабораторні показники в процесі лікування хворих з ММ

Показник	До лікування*	Після лікування
Еритроцити, Т/л	3,2 (1,5–4,4)*	3,8 (2,3–4,4)
Лейкоцити, Г/л	3,7 (2,0–5,9)	4,0 (2,0–6,3)
У тому числі нейтрофіли, Г/л	2,5 (1,01–4,9)	2,5 (1,2–4,8)
У тому числі лімфоцити, Г/л	0,9 (0,3–2,24)	1,03 (0,3–2,7)
Тромбоцити, Г/л	177,0 (84,9–310,0)	208,0 (89,0–346,0)
Загальний протеїн, г/л	90,0 (58,0–142,0)	77 (61,0–99,0)
Парапротеїн, г/л	34,1 (0,0–100,0)	6,6 (0,0–22,8)
Альбумін, г/л	37,5 (25,0–50,2)	37,6 (28,4–47,0)
Плазматичні клітини КМ, %	27,4 (2,7–87,0)	2,75 (2,0–4,0)

*Наведені середні (М) величини показників, у дужках — межі коливань кожного з них.

У процесі лікування хворих з включенням у схему талідоміду відзначали ті чи інші побічні ефекти, властиві цьому препарату та описані у літературі. Найбільш частими симптомами були сонливість (7 хворих), втомлюваність (5), запори (6), тремор рук (6). У 2 випадках розвинувся гострий тромбоз стегнової вени, ще в одному — периферична полінейропатія. В 1 з пацієнтів утримувалась протягом тривалого часу нейтропенія.

Окремо наведений опис застосування талідоміду у хворого на гостру плазмобластну лейкемію. **Пацієнт К**, 45 років, був госпіталізований в Royal Cornwall Hospital (Великобританія) за масивною гепатоспленомегалією, асцитом, ексудативним плевритом, тромбозом верхніх мезентеріальних вен, вираженою анемією, гіперлейкоцитозом з високим вмістом плазматичних клітин у периферичній крові та тотальною інфільтрацією КМ плазмобластами. Були наявні ознаки гіпервіскозного синдрому з високим рівнем парапротеїну. На фоні вираженого гіпервіскозного синдрому розвинулась легенева гіпертензія та ДВЗ-синдром. Хворому розпочали лікуван-

ня талідомідом (200 мг щоденно), циклофосфамідом (500 мг/добу 1 раз на тиждень) та дексаметазоном (40 мг/добу в 1–4-й та 12–15-й дні місяця). Надалі пацієнт продовжував лікування в Україні (Науковий центр радіаційної медицини та Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України). По завершенні 8 циклів лікування кількість плазматичних клітин у КМ становила 2%, у протеїнограмі відсутній парапротеїн (М-градієнт). На даний час хворий продовжує лікування відповідно до програми.

Механізм дії талідоміду остаточно нез'ясований — невідомо чи він модулює імунну функцію, блокує ангиогенез (знижуючи секрецію TGF- β та VEGF) і змінює адгезію мієломних клітин прямо чи через дію своїх метаболітів, однак його вплив на перебіг ММ є досить багатовекторним [26]. Імуномодуючий ефект проявляється пригніченням продукції TNF- α з одночасною стимуляцією Т-клітин, продукції інтерферону-бета та IL-2 [6, 10, 23]. Вплив на Т-лімфоцити викликає особливий інтерес у зв'язку з тим, що присутність CD8⁺-клітин асоціюється із сприятливим прогнозом, а даний клон стимулюється під впливом препарату [20]. Вважається також, що препарат підвищує кількість та функцію натуральних кілерів, що викликають лізис мієломних клітин [7]. Непрямою протипухлинною дією є пригнічення секреції IL-6 стромальними клітинами КМ [26]. Препарат також сповільнює проліферацію пухлинних клітин і ріст пухлини шляхом стимуляції апоптозу та затримки клітинного циклу у фазі G1 [16].

Перші дані про застосування талідоміду при лікуванні ММ опубліковані в 1965 р. [30]. Про активність препарату при мієломі повідомляли також S. Singhal та співавтори [38]. Вони застосовували талідомід у 84 пацієнтів у режимі підвищення дози кожні 2 тиж з початкової 200 мг/добу до 800 мг/добу. У всіх пацієнтів діагностували прогресування захворювання і понад 90% отримали щонайменше один курс високодозової ХТ. Загальний рівень відповіді — 32%, що підтверджувалось зниженням рівня парапротеїну щонайменше на 25%. Відповідь супроводжувалась редукцією кількості плазматичних клітин у КМ та зростанням рівня гемоглобіну, однак не відзначено кореляції між відповіддю на лікування та редукцією мікроваскуляризації КМ. Зниження рівня парапротеїну більш ніж на 25% було отримано протягом 2–4 міс прийому препарату у 78% пацієнтів. Разом з тим автори відзначили, що такі високі дози препарату змогли перенести лише 50% хворих.

На сьогодні у світі існує значний досвід із застосуванням більш низьких доз талідоміду, які також виявились ефективними. J.F. San Miguel та співавтори [35] приводять результати багатьох кооперативних груп, які проводили лікування препаратом як монотерапію, у комбінаціях з дексаметазоном (рівень відповіді від 35 до 55%) та цитостатиками (рівень відповіді 32,0–90,5% при різних схемах лікування) у рефрактерних або рецидивуючих випад-

ках ММ, а також у первинних пацієнтів [19, 40]. S.V. Rajkumar та співавтори [34] запропонували комбінацію талідоміду (200 мг) з дексаметазоном у дозі 40 мг (три 4-денні цикли протягом місяця), при застосуванні якої відзначили ремісію у 68% хворих. Позитивну тривалу відповідь у пацієнтів з поганим прогнозом (рефрактерний або рецидивуючий перебіг) підтвердили також учасники польської [8], французької [13] та іспанської [1] кооперативних груп. Останнім часом з'являються роботи, що свідчать про потенціювання ефекту від застосування талідоміду з нецитостатичними препаратами, наприклад кларитроміцином [22, 27]. Є також роботи, у яких повідомляється про посилення ефективності препарату в комбінації з дексаметазоном після лікування адриабластином та дексаметазоном (AD-TD) [14, 29]. Одним з найважливіших моментів застосування талідоміду є ще те, що він не належить до хіміопрепаратів, що виснажують запас стовбурових гемопоетичних клітин КМ. Ця властивість особливо важлива для хворих, яким у майбутньому планується провести високодозову ХТ з наступною автотрансплантацією гемопоетичних клітин. А. Palumbo та співавтори [33] повідомляють про ефективність застосування комбінації талідоміду з дексаметазоном при рецидивах після автотрансплантації. Загалом талідомід за визначенням багатьох відомих вчених — це наріжний камінь у лікуванні хворих з ММ і передбачає можливість відмовитись від цитотоксичних засобів у перше діагностованих пацієнтів, або досягти потенціювання цитотоксичного ефекту у хворих з резистентністю до традиційних методів лікування [5].

Разом з тим майже всі автори, що застосовували його, повідомляють про ряд побічних ефектів, таких як сонливість, втомлюваність, запор, тремор, запаморочення голови, брадикардію та шкірні висипання. Ці ефекти в цілому не є небезпечними, однак впливають на якість життя пацієнтів і приводять до переривання терапії, особливо у випадках застосування високих доз. Периферична нейропатія також обмежує довготривале лікування. Тромбоз глибоких вен відзначали у пацієнтів, які отримували талідомід у комбінації з дексаметазоном, доксорубіцином та мelfаланом [31, 42]. Частота випадків підвищується від 1–3% при монотерапії до 10–15% — у поєднанні з дексаметазоном та до 25% — у комбінації з іншими цитостатиками, особливо доксорубіцином. Побічні дії переважно зворотні і зникають після зниження дози препарату або тимчасової його відміни [12, 21, 28, 34]. Високу тератогенність необхідно враховувати у пацієнтів, що відносяться до дітородного віку.

Досвід базується на невеликому клінічному матеріалі, який ми змогли здобути завдяки тому, що декілька хворих самостійно забезпечили себе новим засобом лікування рефрактерного процесу. У всіх пацієнтів відзначають позитивну відповідь на терапію, причому вона залежить від тривалості застосу-

вання препарату і, можливо, також від поєднання з кларітроміцином і циклофосфамідом. Важливим є те, що хворі могли отримувати лікування амбулаторно, у них не виявляли постцитостатичну лейкопенію чи тромбоцитопенію, навпаки рівень тромбоцитів зростає.

ВИСНОВКИ

1. Наведений досвід лікування хворих на ММ з використанням талідоміду співпадає з даними клінічних міжнародних досліджень.

2. Препарат ефективний як у первинних випадках, так і у хворих з рецидивуючими та рефрактерними формами ММ, а також при гострій плазмобластній лейкемії.

3. Препарат добре комбінується з цитостатичними хіміопрепаратами та нецитостатиками. Можливо, доцільно застосовувати потрібні комбінації (наприклад талідомід + дексаметазон + мелфалан).

4. Вважаємо за потрібне ще раз привернути увагу до значної частоти тромботичних ускладнень, про які постійно згадується у літературі; серед невеликої кількості досліджуваних пацієнтів, у 2 хворих розвинулось дане ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Alegre A, Gil-Fernandez JJ, Blade J, et al.** Thalidomide as rescue of relapses after haematopoietic transplantation in multiple myeloma: results of Spanish multicenter registry including 70 patients. *Hematol J* 2003; **4**: 226.
2. **Blade J.** New treatment in multiple myeloma. *Hematol* 2004; **89** (Suppl 11): 37–42.
3. **Cavenagh JD, Oakervee H.** Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Brit J Haematol* 2003; **120**: 18–21.
4. **Cavo M, Baccarani M.** The changing landscape of myeloma therapy. *New Engl J Med.* 2006; **354**: 1076–8.
5. **Corso A, Barabano L, Sappasdi P, et al.** Multiple myeloma: the therapeutic approach of younger patients. *Hematol* 2004; **89** (Suppl 11): 43–7.
6. **D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Nat Acad Scien USA* 1994; **91**: 4082–5.
7. **Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al.** Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cells cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; **98**: 210–6.
8. **Dmoszynska A, Hus M, Soroka-Wojtaszko M, et al.** Multicenter clinical study of thalidomide efficacy in patients with refractory and relapsed multiple myeloma. *Hematol J* 2003; **4**: 226.
9. **Du W, Hattori Y, Hashiguchi A, et al.** Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment. *Pathol International* 2004; **54**: 285–8.
10. **Eleutherakis-Papaikakou V, Barnias A, Dimopoulos MA.** Thalidomide in cancer medicine. *Ann Oncol* 2004; **15**: 1151–60.
11. **Gorschlueter M, Ziske C, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IGH.** Current clinical and laboratory strategies to augment the efficacy of immunotherapy in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2001; **7**: 2195–204.
12. **Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, et al.** Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. *Blood* 2001; **98**: 163a.
13. **Harousseau JL, Attal M, Facon T, Agha IY.** The Intergroupe Francophone du Myelome experience with thalidomide. *Hematol* 2005; **1** (11): 11–3.

14. **Hassoun H, Reich L, Klimek V, et al.** Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2006; **132**: 155–8.

15. **Hattori Y, Iguchi T.** Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Congenital Anomalies.* 2004; **44**: 125–9.

16. **Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al.** Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; **96**: 2943–50.

17. **Hideshima T, Richardson P, Anderson KC.** Novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Immunol Rev* 2003; **194**: 164–9.

18. **Hunt R.** New treatment for relapsed multiple myeloma. *Eur J Cancer Care* 2003; **12**: 302–7.

19. **Jimenez-Zepeda VH, Dominduez-Martinez VJ.** Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone or thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? *Eur J Haematol* 2006; **77**: 239–44.

20. **Joshua DE.** Thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Hematol reports* 2005; **1** (11): 1.

21. **Juliusson G, Celsing F, Turesson L, et al.** Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit J Haematol* 2000; **109**: 89–96.

22. **Katakhar SB.** Thalidomide, claritromycin and bisphosphonates in a unique maintenance chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2003; **4**: 240.

23. **Kim YS, Kim JS, Jung HC, Song IC.** The effects of thalidomide on the stimulation of NF-kappa B activity and TNF- α production by lipopolysaccharide in a human colonic epithelial cell line. *Mol Cells* 2004; **17**: 210–6.

24. **Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al.** Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2000; **96**: 3995–6.

25. **Moehler TM, Neben K, Benner A, et al.** Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; **98**: 3846–8.

26. **Mujagic H, Chabner BA, Mujagic Z.** Mechanisms of actions and potential therapeutic uses of thalidomide. *Croat Med J* 2002; **43**: 274–85.

27. **Niesvizky R, Bergsagel PL, Pearse RN, et al.** The addition of clarithromycin (BIA-XINTM) significantly improves the response to dexamethasone in chemotherapy naïve multiple myeloma patients: results of a prospective, sequential, randomized trial. *Hematol J* 2003; **4**: 231.

28. **Oakervee HE, Gupta V, Smith ML, et al.** Response to thalidomide can be predicted by paraprotein quantitation 14 days after initiating therapy. *Brit J Haematol* 2001; **113** (1): 40.

29. **Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al.** Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Hematol* 2006; **91**: 133–6.

30. **Olson KB, Hall TC, Horton J, et al.** Thalidomide (N-phthaloylglutamimide) in the treatment of advanced cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1965; **6**: 292–7.

31. **Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV.** Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *New Engl J Med* 2001; **344**: 1951–2, **102**: 830. Abst.

32. **Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al.** Multiple myeloma: new therapeutic options for elderly patients. *Hematol* 2004; **89** (Suppl 11): 48–50.

33. **Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT, et al.** Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Europ J Haematol* 2005; **75**: 391–5.

34. **Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy M, et al.** Response rate and durability of response with thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma (MM). *Blood* 2001a; **98**: 162a.

**TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA:
EXPERIENCE AND OUTLOOKS**

*N.Y. Serafin, L.M. Lukavetsky, O.M. Tsyapka,
I.L. Gumen, N.Y. Tomashevskaya, M.Y. Kiselyova,
Z.V. Maslyak*

Summary. *The paper reviews literature and reports own findings dealing with administration of thalidomide in multiple myeloma. Outcomes of the assessment of the drug's efficacy and safety in patients with resistant and refractory forms of multiple myeloma are discussed. The paper further discusses the outlooks of the application of thalidomide as a promising alternative method to treat multiple myeloma.*

Key Words: multiple myeloma, thalidomide, remission, paraprotein.

Адреса для листування:

Серафін Н.Я.

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної
медицини АМН України

E-mail: nserafyn@yahoo.com

35. **San Miguel JF.** Thalidomide alone or in combination: results in refractory patients. *Hematol reports* 2005; **1** (11): 2–6.

36. **Sato N, Du Hattori YW, Yamada T, et al.** Elevated level of plasma basic fibroblast growth factor in multiple myeloma correlates with increased disease activity. *J Cancer Res* 2002; **93**: 459–66.

37. **Sezer O, Jakob C, Eucker J, et al.** Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Europ J Haematol* 2001; **66**: 83.

38. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New Engl J Med* 1999; **341**: 1565–71.

39. **Tricot G.** Treatment advances in multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2004; **125**: 24–30.

40. **Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al.** First line therapy with thalidomide, dexamethasone and zoledronic acid decreases bone resorption markers in patients with multiple myeloma. *Europ J Haematol* 2006; **76**: 399–404.

41. **Zaidi AA, Vesole DH.** Multiple myeloma: an old disease with new hope to future. *CA Cancer J Clin* 2001; **51**: 273–85.

42. **Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al.** Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; **98**: 1614–5.