

A molekuláris biológia eredményei a myeloma multiplex terápiájában

Jákó János

THE RESULTS OF MOLECULAR BIOLOGY IN THE MANAGEMENT OF MYELOMA MULTIPLEX

A hematológiai kórképek között a legnagyobb odafigyelést igénylő megbetegedés a myeloma multiplex. Ez a megállapítás a kórisme buktatóira és a gyógykezelés sikerességére vagy sikertelenségére éppúgy vonatkozik, mint a szövődmények okozta elkerülhetetlen állapotromlásra. A betegség, mint ismeretes, nem gyógyítható, de hosszú időn keresztül gyógykezelhető.

A molekuláris biológia eredményei újabb és újabb lehetőségeket kínálnak a kezelés eszköztárához. Ilyen a csontvelő-átültetés előtti célzott sugárkezelés, továbbá a beteg sejtek szubcelluláris organellumait támadó anyagok sokasága (thalidomid, Neovastat, oblimersen, bortezomib stb.) és a myelomasejtek elleni immunterápia. Az új terápiás módok bevezetése óvatosságot kíván, ugyanis pusztán elvi megfontolások alapján nem számítható ki az utak keresztesződése, amely rosszabbodáshoz is vezethet. A gyakorlat késik az elmélethez képest, ez viszont időt ad a kritikus elemzésre. A bemutatott új kezelési módok alkalmazása számos tapasztalat összegyűjtése után válhat majd valósággá.

**myeloma multiplex,
csontvelő-transzplantáció,
molekuláris célzott terápia**

Among hematological diseases, myeloma multiplex is the disease demanding the greatest attention. This statement could refer to the difficulties in diagnosis through the success or failure of a medical treatment and to the unavoidable deterioration of condition caused by complications. The illness, as it is known, is incurable but can be treated for a long period of time.

The results of molecular biology offer new possibilities to secure the collection of instruments facilitating future recovery. These new modalities are targeted radiotherapy, the abundance of new drugs attacking the subcellular organellums of affected cells (thalidomid, Neovastat, oblimersen, bortezomib, etc.) and immunotherapy against myeloma cells. The introduction of new therapies, however, is to be permitted only with the greatest caution because the crossing of roads cannot be calculated and this could bring about deterioration too. The delay in theoretical considerations and experience however, allows the possibility to do a critical analysis. The application would become reality after collecting numerous experiences.

**multiple myeloma,
bone marrow transplantation,
molecular targeted therapy**

dr. Jákó János (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály/National Health Centre, Department of Internal Medicine; H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: jako@ogyik.hu

Érkezett: 2005. március 29.

Elfogadva: 2005. október 4.

A plazmasejtek rosszindulatú daganatos elfajulása a csontvelő reticulumából indul ki, megbontva a csontok normális struktúráját, és a fehérjeelváltozások következményeként zömmel vesekárosodást idéz elő. Velejárója a vérszegénység és a hypercalcaemia. Az 1846-ban már tudatosan észlelt és vizsgált betegség a mai napig a gyógyíthatatlan kórké-

pek közé tartozik. A molekuláris biológia eszközei egyre közelebb visznek bennünket a kórlényeg megértéséhez, de megoldásról változatlanul nem beszélhetünk.

A betegség felismerése sokszor véletlenszerű, mivel tünetei – a kimerültség, a csontfájdalom és a fertőzésekre való hajlam – más kórképek velejárója is lehet.

Kórismézés és a kezelés irányát célzó vizsgálatok

A diagnózis bizonyításának triásza a fehérjeeltérés (monoklonális gammopathia), az uniformizált plazmasejtek (>10%) megjelenése a csontvelőben és az osteolysis. Kivételek és arányeltolódások lehetségesek, de a fenti megállapítás ma is igaz. Az angolszász irodalom a laboratóriumi és a képkeltő eljárásokkal kapott adatokat a CRAB betűszóval foglalja össze (hypercalcaemia, renal injury, anaemia, bone lesions). Ezekből a tünetekből kiindulva a differenciáldiagnózis és az arra alapozott gyógykezelés nem mindig egyszerű, és a beteg életminőségének megőrzése is komoly dilemma.

A molekuláris biológia számos olyan lehetőséget biztosít számunkra, amellyel a rosszindulatúságra utaló tényezők – mai ismereteink szerint – megállapíthatók, és amelyek hozzájárulnak a bevezetendő gyógykezelés megválasztásához. A prognosztikai markerek – például a CD138-pozitivitás – igazolják, hogy a myelomasejtek egyértelműen malignus klónból származnak. A kromoszómaabnormalitás ismerete lehetőséget teremt a betegek ploeditási kategóriába való besorolására. A fluoreszcens *in situ* hibridizáció a triszómiák és a monoszómiák meghatározására szolgál, illetve alkalmas a 13-as és a 17-es kromoszóma deletiójának bizonyítására, továbbá a betegek nagyobb részében jelen lévő, immunglobulingént érintő transzlokáció megerősítésére. A t(4; 14) vagy t(14; 16) transzlokáció felfedése úgyszintén gyakorlati jelentőségű (1, 2) (1. ábra).

A csontvelői mikroérhálózat (MCD: mikrokapillárisdenzitás) vizsgálatának eredménye iránymutató jelentőségű; úgyszintén a magas plazmasejt labeling index, az emelkedett β_2 -mikroglobulin-szint, az azt kísérő, alacsony albuminkoncentráció, valamint a plazmasejtek morfológiája (Hartwig-féle mag-plazma reláció stb.) (3).

A fentiek háttérében álló kóros folyamatnak talán első lépése a klonális plazmasejtek számának csökkenése. A csökkenés ténye kétségtelen, az azonban nem biztos, hogy minden malignus folyamat mögött az MGUS-nak (monoclonal gammopathy of undetermined significance) nevezett stádium van (4). A kérdés az, hogy a tumormarkerként minősíthető monoklonális gamma-globulin képződése, helyesebben megjelenése gyors vagy lassú folyamatot reprezentál. Ez annál is inkább igaz, mivel az MGUS stádiumú betegeknél 1%-os valószínűséggel következik be szervkárosodást is okozó progresszió. Saját betegeink körében száz feletti azoknak a száma, akiknél a 15–20 évig nyomon követett monoklonális gammopathia ment át a valódi myeloma klinikai és laboratóriumi tüneteit mutató kórállapotba. Ez nem mindig végkifejletként alakult ki, hanem a malignitási jegyek időnkénti előtérbe jutásával, amelyek az esetek nagy részében a terápia hatására regrediáltak úgy, hogy a monoklonális fehérje mennyisége csak alig változott. A szakirodalom szerint a betegek 50%-ánál transzlokáció figyelhető meg az immunglobulinlánc-locuson, a 14q32 kromoszómán vagy az öt partnerkromoszóma egyikén, illetve mindkét helyen (5). Valószínű tehát, hogy ezek a már ismert és még fel nem fedett citogenetikai változások jelentik az MGUS kialakulásának háttérét, és segítenek a valódi folyamatok lépéseinek megértéséhez. Ami már a ma olvasójának is egyértelmű, hogy a malignus klón „érésének” háttérében komplex genetikai átalakulások mennek végbe (6). Változások figyelhetők meg a csontvelő mikro környezetében is, így az angiogenesis fokozódása, immunszuppresszió, bizonyos parakrin molekuláris mozgások felgyorsulása: az IL-6 és a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) koncentrációjának emelkedése (7, 8). A myelomasejtek, a csontvelő stromasejtjei és a mikrokapillárisok közötti kölcsönhatások segítik a tumor fennmaradását és a gyógyszerekkel szembeni ellenállás kialakulását. Ez utóbbi felismerés

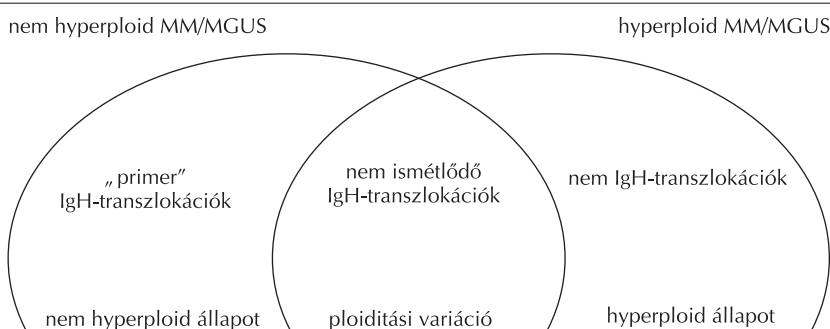
vezetett a mikro környezet fontosságának tanulmányozásához, majd az eredmények alapján célzott molekuláris terápiás szerek, a már korábban ismert thalidomid alkalmazásához és a bortezomib kifejlesztéséhez (lásd lejjebb!).

A myelomára jellemző osteolyticus felritkulások keletkezésének háttérében az osteoblastok által termelt receptoraktivátor az NF- κ B ligand (RANKL) enormis koncentrációja és az osteoprotegerinreceptor csökkent títere áll (9). Ez az arányváltozás (RANKL/osteoprotegerin hányados növekedése) eredményezi tehát az osteoclastok fokozott működését és következményként a csont reszorpcióját.

A malignusan burjánzó plazmasejtek termelte macrophag- α_1 proteinnek a paracriniumba kerülése ad kész-

1. ÁBRA

A ploeditási variációk lehetőségei



MM: myeloma multiplex; MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; IgH: IgG-nehézlánc-gén

tetést a RANKL túltermelésére (10). E folyamatok megismerése vezetett a klinikumban a biszfoszfonátok alkalmazásához (5).

A kezelés lehetőségei

Gyógyulást eredményező kezelés csak a kórlényeg egyértelmű ismeretével valósulhat meg. Nyilvánvaló, hogy a myeloma kezelhető, de nem gyógyítható. Ilyen terápiás axiómák mellett a gyakorlatban mindig preventív „kiskapukat” keresünk. Azok a próbálkozások, amelyek a tünet nélküli myeloma korai kezelését tűzték ki célul, sajnos nem jártak eredménnyel (11, 12).

Az egyes terápiás centrumok szakmai szemléletének elemzése rendkívül izgalmas feladat, mivel a kezelésnek egy olyan módja, a csontvelő-transzplantáció részesül előnyben, amelynek kuratív eredményessége eleve kizárt. Az előnyben részesített eljárás meghatározza a kezelési stratégiát (2. ábra). El kell dönteni, hogy a kezelendő betegek közül kik alkalmasak a transzplantációra és kik a kizárandók.

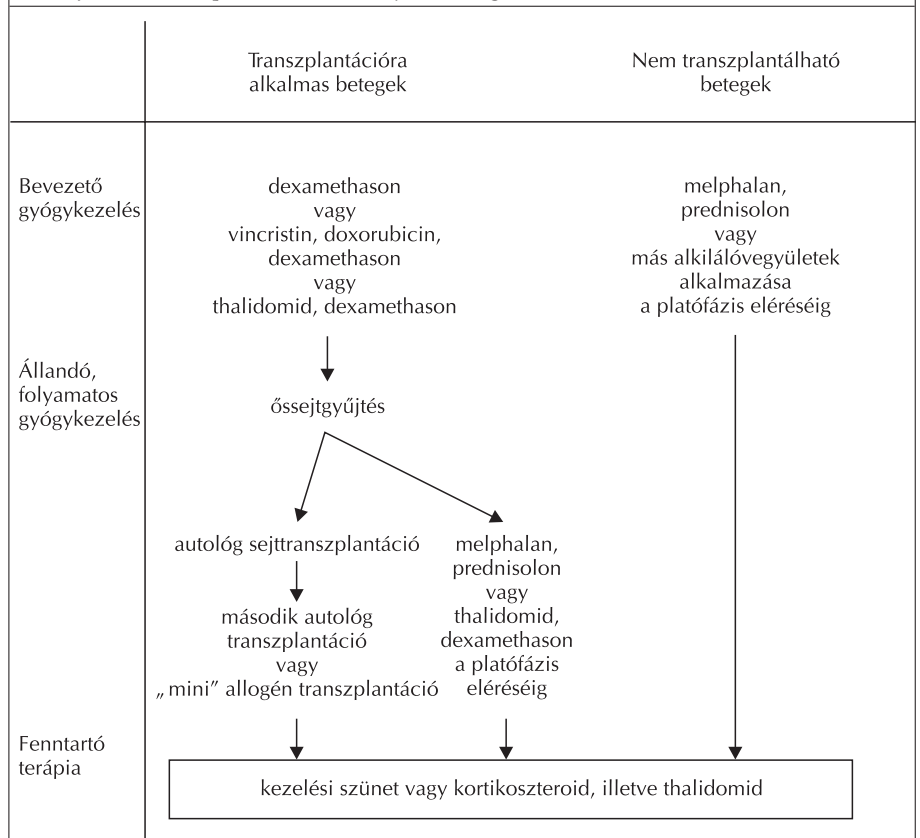
Csontvelő-transzplantáció

Csontvelő-transzplantáció előtt a betegek úgynevezett indukciós (bevezető) terápiában részesülnek. Alapelv, hogy ezekben az esetekben a vérképző őssejtekre toxikus hatású szerek nem vehetők igénybe. Különösen az alkilezőszerek mellőzendők, mivel a későbbiekben sorra kerülő őssejt-mobilizáció sikerét gátolnák (13). A leginkább bevált gyógyszerterápiák az indukcióban a vincristin, doxorubicin, dexamethason (14). A betegek szinte kivétel nélkül jól tűrik a gyógyszereket, de a bevitelben nélkülözhetetlen állandó katétert – a következőkben fertőzések és thrombosis miatt – már kevésbé. Egy alternatív indukciós terápiás módzat az egyenlő vagy egyenlőtlen ciklusban 28 napig, orálisan alkalmazott thalidomid (200 mg/nap) és dexamethason (40 mg/nap) kombináció. A terápia e formája legalább annyira hatásos – az utánvizsgálatok szerint mintegy 60%-ban –, mint a vincristin, doxorubicin, dexamethason gyógyszerterápiák (15, 16). Nem várt szövődésként mélyvénás thrombosis kialakulását tapasztalták, emiatt ma már csak egyidejű, preventív antikoaguláns gyógyszerelés mellett alkalmazzák (17).

A transzplantációra alkalmatlan betegek – így a rossz fizikai állapotúak, az egyéb társult betegségben szenvedők, az idősek – alkilezőszerekkel végzett standard terápiában (melphalan, prednisolon) részesülnek. Ter-

2. ÁBRA

A myeloma multiplex kezelésének ajánlott algoritmus



mészetesen kezdő lépésként VAD-kezelést (vincristin, adriamycin, dexamethason) is kapnak (2. ábra).

A transzplantációra alkalmas betegeken a csontvelő-átültetés különböző változatai végezhető, amelyekkel az elérhető eredményeket tekintve előnyöket és hátrányokat tapasztalhatunk.

Autológ csontvelő-transzplantáció

Az autológ őssejt-transzplantáció javallata elsősorban az indukciós kezelés hatástalanságát mutató betegeknél kerül előtérbe. Ugyanakkor tapasztalati tény, hogy elvégzésének késleltetése nem kockázatos, a betegség kiújulásakor bármikor elvégezhető (18). Ambuláns körülmények között alkalmazható, mortalitása 1-2%.

Ma előkészítésként 200 mg/m² melphalant adnak, 8 Gy egésztest-besugárással társítva. A kezelt betegek jó válaszolóképesége egyben előrejelzése lehet az eredményességnek. A 65 évnél idősebbek és a veséjükön érintettek esetében a várható siker sokkal kisebb. Megoszlik a gyógyhatásra vonatkozó vélemény azoknak a betegeknél az esetében is, akik az indukciós kezelésre jól reagáltak. Hosszabb távon, a nyolc kemoterápia után ezek a betegek hasonló kórfolyást mutatnak, mint az autológ csontvelő-transzplantáción átesettek. A tapasztalatok alapján tehát megállapítható, hogy az indukciós kezelés sikertelensége javallatot jelent az autológ csontvelő-transzplantációra.

Az autológ transzplantáció eredményességét egyes vélemények szerint fokozza a két, egymás utáni átültetés (*tandem transzplantáció*). Alkalmazói úgy találják, hogy a betegek túlélése és a tünetmentes időszakok hosszabbak, mint az egyszeri beavatkozások esetében (19). Visszafogottabb nézet szerint a második transzplantációnak akkor van értelme, ha az elsőtől várható eredmény elmaradt (19). Az utóbbi lehetőséggel is számolva ajánlatos több őssejtet gyűjteni, hogy a második transzplantáció elvégezhető legyen (20).

Az autológ csontvelő-transzplantáció hatásosságának fokozása

Az autológ csontvelő-transzplantáció feltételrendszere még nem teljesen kidolgozott. Két igen fontos, gyakorlati feladat áll a kezeléssel foglalkozó központok előtt. Az egyik a csont, illetve a csontvelő előkezelése, előkészítése az autológ csontvelő befogadására. A csontrendszerben hatást kifejtő, *célzott radioterápia* (STR: *skeletal targeted radiotherapy*) lényege az,

hogy a daganatsejtekhez közvetlenül juttatja el a sugárzó anyagot. Míg a teljestest-besugárzás (TBI: total body irradiation) hátránya, hogy az egyéb szöveteket is sugárhatásnak teszi ki, addig az STR eljárás minimalizálja az ezekre eső sugárterhelést. Az eljárás alapja a *DOTMP-molekula* (tetraazociklododekán 1,4,7,10-tetrametilénfoszfónát), amely stabil komplexben hordozza a radioaktív holmium-166 magfehérjét. Infundálás után a molekulakomplex gyorsan hozzákötődik a csont ásványi részéhez, és rövid, de igen intenzív sugárzást bocsát ki, amely elpusztítja a csontban, illetve a csontvelőben lévő rosszindulatú sejteket.

A holmium-166 optimális penetrációt biztosító, nagy erejű, hosszú hullámhosszú sugárzó anyag. A molekula nem kötődő hányada a beadás után gyorsan eliminálódik. Az STR-eljárást az előzőleg összegyűjtött őssejtek transzfúziója követi (21, 22).

A célzott irradációs eljárás nemcsak DOTMP-holmium-166 molekulakomplex segítségével valósítható meg, hanem samáriummal is ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$: samarium-153 etiléndiamin tetrametilén-foszfónát). Refrakter myelomák esetében $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ összetett, 2 GBq hatáserősségű elegyét adagolják 12 naponként és 28 naponként, 4 mg *Zometa* injekció formájában (*zoledrominsav*; a biszfoszfónátok családjába tartozik, az osteoclastok reszorptív tevékenységének gátlószere) (23). A kezelés hátránya az egész testre kiterjedő, igen intenzív csontfájdalom. Megfigyelték, hogy a samáriumkezelés a monoklonális fehérjéknek mintegy 25%-os csökkenését idézte elő, a vér alakos elemek számottevő csökkenése és a vesekárosodás fokozódása nélkül (24).

A másik feladat annak a problémának a leküzdése,

hogy a visszaadásra kerülő sejtekhez – haemopoeticus őssejtekhez – óhatatlanul tumorsejtek is keverednek. Ennek a tapasztalati ténynek a kockázata csökkenthető a CD34-es jelzésű sejtek kizárólagos gyűjtésével, illetve az összegyűjtött őssejtek in vitro kemoterápiás kezelésével (25). A siker azonban nem teljes, mivel gyógyszerrezisztens sejtek maradhatnak – maradnak – a preparátumban és relapsust okoznak (26).

Allogén transzplantáció

A myelomás betegeknek csak 5-10%-a alkalmas allogén transzplantációra, ugyanakkor a kezeléssel kapcsolatos halálesetek nagy száma is óvatosságra int. Előnye kétségtelenül, hogy a beadandó csontvelő nem tartalmaz myelomasejteket, és graft versus myeloma hatás kialakulhat. Az életkor, a donorként szóba jövő HLA-azonos egyenes ági rokonok felderítése, a recipiens vese- és egyéb szervi állapota sokszor megoldhatatlan problémát jelent.

A nehézségek csökkentésére irányuló próbálkozások kétes eredményeket hoztak. A legyengített T-sejteket tartalmazó transzplantátumok hatástalanok, viszont a nem myeloablatív, úgynevezett „*mini*” *csontvelő-átültetés* járható útnak tűnik (27). A legjobb hatást egy vegyes tandem eljárásnál tapasztalták, amikor autológ átültetést követően HLA-azonos testvér donorból nyert őssejtek mini allogén transzplantációját végezték el. Sajnos, még itt is 15-20% a következményes halálesetek száma (28). A későbbiek folyamán kialakuló akut és krónikus graft versus host jelenséget a szakirodalomban törvényszerűnek véleményezik. Ezeket figyelembe véve a vegyes tandem eljárást kísérleti lehetőségnek kell tekintenünk. Nagy kockázatú, fiatalabb betegek esetében indokolt az alkalmazása a következő feltételek esetén: ha a beteg HLA-azonos egyenes ági rokonnal rendelkezik, ha bizonyítást nyert a 13-as kromoszóma deletiója, a t(4; 14) vagy t(14; 16) transzlokáció, illetve ha hipodiploiditás figyelhető meg, továbbá akiknél a plazmasejtek labeling indexe 3% vagy ennél magasabb, és akiknél a jelenleg begyakorlott módszerek eredménytelenek.

Kezelés relapsusban és refrakter fázisban

A fenntartó kezelés alfa-interferonnal, a várakozástól eltérően, szerény eredményt hoz. A prednisolon relatíve magas dózisban (50 mg/nap) jó hatású, de csak a szteroidra eleve jól reagáló betegek esetében és azoknál, akik nem részesültek autológ csontvelő-átültetésben.

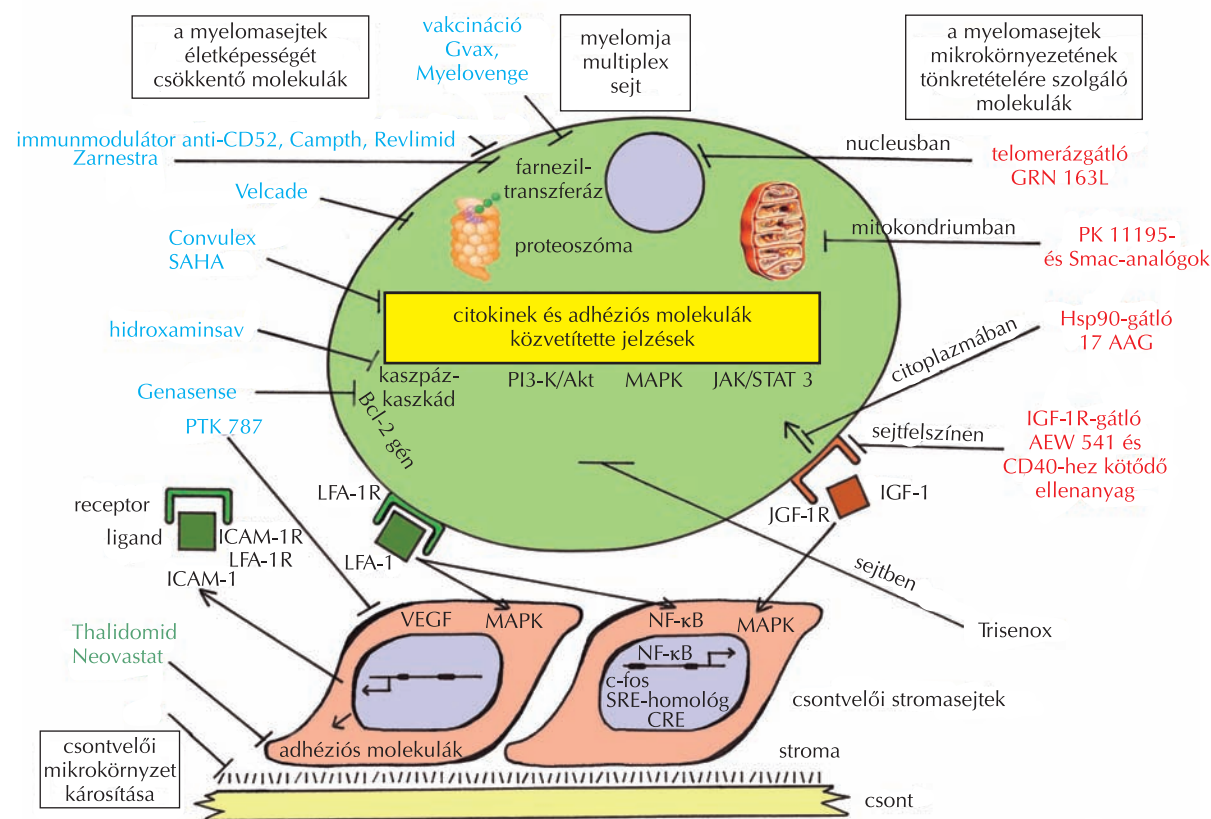
Szinte minden myeloma multiplexben szenvedő beteg kezelésekor fennáll a visszaesés kockázata. A hagyományos kemoterápia befejezése után több mint hat hónappal észlelt visszaeséskor a kúra ismétlése ajánlatos, illetve autológ csontvelő-transzplantáció esetében a lefagyasztott, gyűjtött őssejtekkel újólagos beavatkozásra van szükség (29).

A relapsusban lévő myelomás betegek kezelésében a legjobb hatású gyógyszerterápiát az intravénásan alkal-

A myelomasejtek, a csontvelőstromasejtjei és a mikrokapillárisok közötti kölcsönhatások segítik a tumor fennmaradását és a gyógyszerekkel szembeni ellenállás kialakulását.

3. ÁBRA

A myeloma multiplex kezelésének új irányzatai. A myelomasejt szubcelluláris organelumai mint támadáspontok és az azokat károsító ágensek



Hsp: hő sokkprotein; ICAM-1: intercelluláris adhéziós molekula; IGF: inzulinszerű növekedési faktor; IGF-1R: inzulinszerű növekedési faktor receptor 1; JAK: Janus-kináz; LFA: leukocytáfunkcióhoz asszociált antigén; LFA-1R: leukocytáfunkcióhoz asszociált antigén receptor 1; MAPK: mitogén aktiválta proteinkináz; NF-κB: nukleáris faktor kappa B; PI3K/Akt: foszfoinozítid 3-kináz; SAHA: suberoylanilid hidroxaminsav; SRE: serum response factor; VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor

mazott vincristin, doxorubicin, dexamethazon. Az intravénás doxorubicin hydrochlorid liposzóma, a doxorubicin kevésbé cardiotoxicus válfaja egyre gyakrabban kerül alkalmazásra (30). Az intravénásan adott methylprednisolon (heti 3×2 g) is igen hatékonyan mutatkozik.

A refrakter esetekben a gyógykezelésnek újabb lehetőségeit keresik a szakemberek: ajánlják a kezelési javallatok váltó formában történő alkalmazását, illetve újabb támadáspontú szerek csatornába állítását (3. ábra).

A thalidomid és analógjai

A nyolcvanas évek felfogásával ellentétben – amikor a myelomás góccok csontvelői kialakulásánál erek közreműködését nem tartották valószínűnek – kiderült, hogy a csontvelő mikrokapillárisai fontos szerepet játszanak a folyamatban, és megalkották a mikrokapilláris-denzitás fogalmát (MCD) (4. ábra). Ez a jelenség igazolta az angiogenezist gátló thalidomid (Thalomid) alkalmazásának létjogosultságát (31), illetve hatásának

ellenőrizhetőségét (32). Kortikoszteroidokkal adva hatása 50%-kal, citosztatikumokkal társítva pedig 70%-kal nagyobb. Különösen myeloma relapsusában vagy refrakter stádiumában, a gyógyszeres kombinációk standard összetevőjeként nyert alkalmazást.

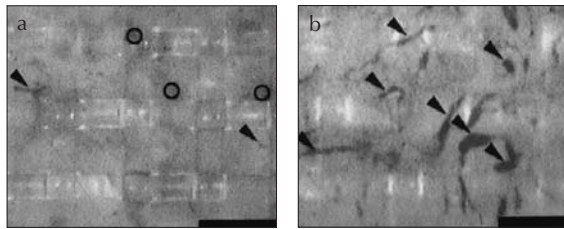
A thalidomid hatása rendkívül bonyolult, amelyet még fokoz molekula térszerkezetének változása fiziológiai pH-jú oldatokban. A thalidomid R-enantiomer (jobbra forgató) állapotból igen gyorsan S-enantiomer (balra forgató) állapotba megy át (racemizálódik), és közben mintegy 12 metabolitra esik szét.

A már eddigiekben is valószínűsített molekuláris biológiai támadáspontok nem egyetlen folyamatban keresendők. A thalidomid gátolja a TNF-α-t (tumornekrózis-faktor-alfa), kivédi a szabad gyökök által előidézett DNS-károsodást, gátolja az angiogenezist, fokozza a sejtmediált citotoxicitást, megváltoztatja az adhéziós molekula expresszióját a sejtekből, illetve gátolja az NF-κB (nekrózisfaktor-kappa B), valamint a ciklooxygenáz-1 és a ciklooxygenáz-2 enzimek aktivitását (33).

Myelomában a thalidomid adagja általában 200

4. ÁBRA

A mikrokapilláris-denzitás megjelenítése a csontvelőben. a) Normális, b) kóros



mg/nap. Ésszerű esti bevitelét javasolni. Dózisának emelése kettő–négy hét után célravezető, akár 400 mg-ra. A hónapokig tartó adagolás szövödményeinek kizárására meg kell keresni a legkisebb hatásos dózist.

Mellékhatásai feltétlenül figyelmet érdemelnek. Különösen fontos az életminőségre kifejtett negatív hatások – a szédült állapot, a fáradtság, a székrekedés, ritkán bőrkiütések – számon tartása. Hosszas kezelés esetén a perifériás neuropathia B-vitaminok adását teheti szükségessé. A legsúlyosabb mellékhatása a thrombosiskészség fokozása. Monoterápia esetében ez 1-3%-ban, kortikoszteroiddal együtt adva 10-15%-ban, és citosztatikus szerekekkel 25%-ban fordul elő. További mellékhatásai lehetnek még: oedema kialakulása, tachycardia, neutropenia, impotencia és hypothyreosis. Ismert teratogén hatása reproduktív korúak esetében kizárja az alkalmazását.

Az előbbieken már említésre került, hogy a thalidomid 12 metabolitra esik szét. Jelenleg számos helyen végeznek kutatásokat annak kiderítésére, hogy valójában melyik metabolit a hatásos. A CC-5013 számmal jelölt *lenalinomid* a thalidomidnak egy aminoszubsztituált származéka, tehát nem metabolitja, amelyet az immunmodulátorok közé sorolnak. Preklinikai hatását erősebbnek tartják, mint a thalidomidét. A szer az apoptózis kiváltása mellett csökkenti a myelomasejtek stromasejtekhez való kötődését (34), gátolja az angiogenesiset és fokozza az NK-sejtek (természetes ölüsejtek) citotoxikus hatását. Nem elhanyagolható az sem, hogy a monoklonális fehérjék mennyiségét 50%-kal csökkentette. A lenalidomidból naponta kétszer 15 mg-ot adagoltak három héten keresztül, majd egy hét szünet után ismételték. Mindaddig folytatták ezt a kezelési módot, amíg a betegség progressziója megszűnt, illetve toxikus hatásokat nem észleltek. Legfőbb mellékhatása a cytopenia. A thalidomidnál észlelt általános mellékhatásokat – mint fáradtság, nyugtatóhatás, székrekedés, neuropathia – nem tapasztaltak. A kezelésnek ehhez a formájához az amerikai Food and Drug Administration még nem járult hozzá.

Hasonlóan vizsgálati periódusban van a másik thalidomidanalóg, a CC-4047 (*actimid*).

Neovastat

Az angiogenesis citokinszintű elemzése rámutat arra, hogy a porc mintegy „védekezik” a kapillárisok növekedése ellen, hiszen az a porc pusztulásához vezet. Ez a megfigyelés indította a kutatókat arra, hogy megvizsgálják a porc kivonatát mint angiogenesis gátló tényezőt. Sikerral jártak, és a preparátum (AE-941, cápaporc-kivonat) *Neovastat* néven alkalmazásra is került.

A Neovastat a VEGF-nek a receptorához kötődését akadályozza meg. Gátolja a metalloproteinázok zselatin- és elasztinoldó képességét (MMP-2, MMP-9, MMP-12), aminek következtében meghiúsul az extracelluláris matrix bontása. Elindítja az endothelsejtek apoptózisát, illetve megakadályozza az új kapillárisok kialakulását, ezenkívül növeli a szöveti plazminogén-aktivátor (t-PA) szintjét és működését (5. ábra).

Folyadék formájában, szájon át adagolják, 60 vagy 240 ml-t naponta.

Oblimersen

A daganatos sejtek hosszú életét és késői apoptózisát a Bcl-2 gén közreműködésével termelődő fehérjék valósítják meg azáltal, hogy blokkolják az apoptózisban szerepet játszó kemokineket. Az *oblimersen* (*Genasense*) csökkenti a sejtek Bcl-2-tartalmát és ezzel növeli az apoptózist (35).

Bortezomib

Az angiogenesisgátlás fontosságának felismerése mellett a kutatások a proteoszómagátlást mint terápiás lehetőséget is felvetették. A *bortezomibot* (*Velcade*) 2003 óta az FDA jóváhagyásával alkalmazzák a klinikumban a myeloma gyógykezelésének további eszközeként (36).

A bortezomib a 26S proteoszóma sajátosan jellemző gátló molekulája. A proteoszóma adenzin-trifoszfát-függő proteáz, amely az eukarióta sejtek fehérjebontó képességéért felelős. A lebontandó fehérjemolekula kijelölése átmenetileg foszforilációval vagy acetilálással, illetve az aminoterminális molekulavég változtatásával (enzimhasítás) indul, majd az ubikvitináció folyamatával fejeződik be. Az ubikvitinláncokat az úgynevezett E₁ és E₂ enzimek hozzák létre, és az E₃ enzim kapcsolja a lebontandó fehérjéhez (szubsztráthoz). Közelebbről, a lebontandó molekula C terminális glicin aminosava kovalens kötést létesít az enzim lizinrésszel. Maga a kapcsolódás így megváltoztatja a molekula struktúráját és felismerhetővé teszi a degradációs proteoszómarendszer számára. A proteoszóma magja (core), az úgynevezett 20S proteoszóma négy gyűrűből áll, amelyen 14 enzimegység helyezkedik el, ezekhez kötődik a proteoszóma proteolitikus tevékenysége. A szabályozó komplexek a gyűrűk alkotta henger két végén ülnek, s együttesen alkotják a 26S proteoszómat. Az ubikvitinnel jelölt fehérjéket a szabályozó alegységek (P 700) felismerik és megkötik, majd az ATP-molekula energiájának felhasználásával bejuttatják a proteoszóma magjába, ahol a pro-

teázok lebontják azokat. Felszabadítják belőlük a működésüket tekintve már jellegtelen peptideket és szabaddá teszik az ubikvitinláncokat. Maga a lebomlás útja kritikus, mivel a normális sejtekben végbemenő, szabályozó-folyamatokat befolyásolja azáltal, hogy ellenőrzi a sejt-ciklust, a szignáltranszdukción és a transzkripciót. Akadályoztatása esetén a szabályozást végrehajtó fehérjemolekulák koncentrációjában egyensúly-eltolódás következik be, apoptózist eredményezve (37).

A gyógyszer dózisa 1,3 mg/m² intravénásan, három-öt perc alatt, 21 napos ciklusonként, a kezelés 1., 4., 8., és 11. napján, legfeljebb nyolc cikluson keresztül. Sajnos, a gyógyulást jelző válaszadó képesség a betegek 27%-ánál részleges volt, és csak 4%-uknál értek el tökéletes hatást, 12 hónapos platófázissal. A gyógyszer okozta változások, a cytopenia mérséklődése, a vese-funkciók javulása, illetve a jobb életminőség ugyancsak fontos tényezők.

Egységes álláspont kialakulásáról a bortezomibbal kapcsolatosan még nem beszélhetünk, de vannak figyelmet érdemlő észlelések. Hatása gyors és az első vagy második ciklusban kialakul. Dexamethasonnal együtt adva a monoklonális fehérje 25%-os csökkenését idézi elő. Folyamatban van a szteroid, citosztatikum, thalidomid, bortezomib kombinációk eredményességének vizsgálata is.

Mellékhatásai: fáradtság, gastrointestinalis tünetek, thrombocytopenia, perifériás neuropathia.

Immunterápia

A myeloma kezelésének új lehetősége a szervezet immunapparátusának aktiválása a myelomasejtek ellen. Maga a módszer jelenleg kísérleti, preklinikai fázisban van.

Az immunterápia vélhetően akkor a leghatékonyabb, amikor a különböző citosztatikus kezelések és őssejt-transzplantációk után a myelomasejtek száma megkevesbedett, és a cél a reziduális malignus sejtek elpusztítása. A komplett remisszió mellett a myelomás sejtek növekedésének lassítása is eredmény, valamint az is, hogy a sejtek más terápiára érzékenyebbé váljanak, illetve hogy a csontvelő mikrokönyezete nem kedvez a myelomasejteknek.

A leginkább járható útnak a vakcináció tűnik, de a citokinkezelés (IL-2, IL-12, IFN- α), a monoklonális ellenanyagok használata, valamint az immunocyták manipulációja is az immunterápia eszköztárának része.

A myelomasejtek elleni vakcináció

A beteg myelomasejtjeit szeparálják. A betegség jellegzetes markereit hordozó sejteket vagy molekulákat tisztított formában állítják elő, majd immunstimuláns adjuvánssal kezelik. Ötféle vakcinával folynak vizsgálatok.

Tisztított myelomasejtek elleni vakcinák

A beteg besugárzott myelomasejtjeit Gvax myelomavakcinával inkubálják. A Gvax olyan sejtek elege,

5. ÁBRA

A vascularis endothelialis növekedési faktor túltermelődése következtében kialakult kóros képletek myeloma multiplexben. a) Haemangiomaszerű képződmények a végtagon és szövettani képük; b) a daganat bőrráttétei és szövettani képük



amelyek granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktort expresszálnak, így áttételesen növelik a beteg immunérzékenységét és -válaszát a myelomasejtekkel szemben. Jelenleg azt vizsgálják, hogy a vakcina az autológ csontvelő-transzplantáció előtt és után alkalmazva fokozza-e a gyógykezelés eredményességét.

Minden betegnél kialakultak átmeneti helyi bőrreakciók. Ritkán észleltek bőrkiütéseket és egy alkalommal colitist, amely azonban egy már fennálló bélgyulladás aktiválódása is lehetett.

A monoklonális immunoglobulin idiotípusa elleni vakcinák

Minden monoklonális immunoglobulin a malignusan burjánzó sejtek specificitását hordozó marker. Magá-

nak az immunglobulin-molekulának ez az egyedi területe az idiotípusa (a Fab fragmentum variábilis része). A preparált idiotípus valamilyen adjuvánsal együtt adva fokozhatja a szervezet myelomával szembeni ellenálló képességét. Megfigyelték azonban, hogy ez a vakcináció alkalmatlan a kezelések után megmaradt myelomasejtek elpusztítására.

Az idiotípust hordozó dentritikus sejtek elleni vakcinák

A dentritikus sejtek az antigén-prezentáló sejtek (APC) egyik válfaját képezik. A myeloma idiotípusával, egyéb myelomafehérjékkel vagy a myelomasejtek preparátumával történő inkubáció után az előkészített elegyet együtt adják be a betegnek. A feltételezés szerint az antigén-prezentáció és az antigén együttes jelenléte a szervezet myeloma elleni válaszában hathatós felerősítést jelentheti.

A dentritikussejt-vakcinák egyike a *Myelovenge* (APC 8020 i Dendreon). Infúziója után 7%-ban észleltek átmeneti dyspnoét; a betegek a beadást egyébként jól viselték.

A *KRN 7000*, mint tumorelleses tulajdonságú vegyület, dentritikus sejtekkel együtt adva stimulálja azok antigén-prezentáló hatását és fokozza az immunapparátus aktivitását.

A dentritikus vakcinát smoldering myeloma esetében a beteg nyirokcsomójába injektálták, majd ugyanazon a tűn keresztül IL-2-t adtak. Az ellenőrző mérések szerint ezáltal erős és hosszan tartó immunválaszt sikerült gerjeszteni.

Megkísérelték tandem autológ őssejt-transzplantációval is összekapcsolni, azonban a dentritikus vakcinát változatlan módszerrel a nyirokcsomóba juttatták.

DNS-ellenes vakcinák

A DNS-ellenes vakcina olyan DNS-fragmensekből áll, amelyek a specifikus myelomafehérjéket, illetve markereiket kódolják. Mint ilyenek, módot nyújtanak arra, hogy az immunapparátus „idegenként” ismerje fel ezeket, és fellépjen ellenük. A vakcinát izomba vagy bőrbe injektálják, ekkor a szervezet a kódot „leolvassa”, és az injeciálás helyén lévő sejtek elkészítik azt a jelzőfehérjét, amely hatékony reagálásra kényszeríti az immunapparátust. A szervezeti válasz növelése érdekében tetanusztoxint is alkalmaztak adjuvánsként. A kapott anti-idiotípus-válasz ezáltal drámaian megemelkedik (38).

Génmodifikált vakcinák

A vírusvektor-vakcinákkal a cél egy jelölő (specifikus) gén átvitele a beteg sejtbe. A vírussal transzferált gén fokozza bizonyos célzott növekedési tényezők csoportjának képződését, amelyek felerősítik a tumorsejtek elleni szervezeti immunválaszt (39).

Monoklonális ellenanyagok

A monoklonális ellenanyagok a myelomasejtek felszínén lévő jelzőmolekulákhoz kapcsolódnak, ezáltal a

sejt apoptózisát idézik elő. Ilyen a *Campt* (*Anti CD52, alemtuzumab*), amelynek klinikai hatását refrakter myelomában vizsgálják (40). Az *MRA* humanizált IL-6-receptorral reagáló ellenanyag (*tocilizumab*) (41). Köztudott, hogy az IL-6 citokin a myelomasejtek egyik növekedési tényezője, és semlegesítése a myeloma multiplex növekedését korlátozza. A *TRM-1* monoklonális ellenanyag a TNF- α ligandjának receptorához kötődik és ezáltal a sejt apoptózisát váltja ki.

A myelomasejtek anyagcsere-enzimeinek gátlása

Egyre több olyan eljárást fejlesztenek ki, amely a sejtburjánzásban szerepet játszó, különböző enzimek gátlásán alapul. Sejtkultúrában észlelték, hogy a hisztondeacetiláz- (HDAC) inhibitorok hatására a malignus sejtek apoptózisa következik be.

Az egyik alkalmazott gátlómolekula a *hidroxaminsav* (*NVP-LAQ 824*). A szokásos gyógykezelésekre rezisztens myelomában 100 nM koncentráció fenntartása mellett igen hatásos, ma még azonban nem beszélhetünk elterjedt gyógymódról. Az apoptózist kiváltó jelzés útja a p21 hatásának felerősítésével (up-regulation) kezdődik, majd a kaszpázkaskád aktiválódik, és poliadenozindifoszfát- (ADP) ribóz (PARP) hasítása következik be. A folyamattal párhuzamosan proteoszómagátlás alakul ki, ugyanis a proteoszóma kimo-tripszinszerű aktivitása csökken, ennek hatására az intracelluláris poliubikvitin-konjugátumok szintje emelkedik, és ez következményesen a sejt halálához vezet.

Ugyancsak HDAC-gátló a *valproinsav* (*Convulex*). Szelektív gátlóhatása van, amelynek következménye a poliubikvináció és a proteoszómák degradációja. Az orálisan adagolható *suberoylanilid hidroxaminsav* (*SAHA*) is ebbe a csoportba tartozik.

A farneziltranszferáz gátlószere, a *tipifarnib* (*Zarnestra R115777*) (42) ugyancsak szájon keresztül adagolható. A farneziltranszferáz a növekedést-burjánzást elősegítő ras gén aktivátora, jelenléte vagy távolléte a növekedés „be- és kikapcsolása”. A myelomasejtek szaporodásában fontos szerepet játszik, és a stromasejtekben nélkülözhetetlen IL-6 citokin hatását is felfüggeszti. Általában napi 2 \times 600 mg adását tartják ésszerűnek négy héten át.

Az *arzen-trioxid* (*Trisenox*) közvetlenül gátolja a myelomasejtek növekedését, beindítja a sejtek apoptózisát, fokozza az immunapparátus myelomasejtpusztító hatását, és bár csökkenti a CD38 exprezióját, a CD38 liganddal megegyezően képes kötődni a CD38-receptorhoz (markerhez) (43). Ez a folyamat a kulcsa a myelomasejt felismerésének és lehetősége az apoptózis előidézésének. A fejlődő myelomasejtek és a csontvelői stroma kapcsolata alapfeltétel. A kötődést az adhéziós molekulák hozzák létre, és az arsen-trioxid e molekulák képződését is gátolja mindkét sejt felszínén. Az antiangiogen tulajdonságú arsen-trioxid megakadályozza a VEGF termelődését.

A felsorolt előnyök növelhetők, ha C-vitaminnal együtt adjuk. Adagja 0,15–0,25 mg/ttkg naponta intravénásan, az infúzió lassú, egy–négy órás időtartamú.

Általában két héten át kapja a beteg, majd ezt követően két hét szünet következik, és hat ilyen ciklust tartanak eredményesnek. A kezelés velejárója a közepes fokú fáradtság, a meglehetősen súlyos anaemia, leukopenia és thrombocytopenia. Fejfájás, bőrkiütés, herpes zoster, oedema és ritkábban tüneteket nem okozó EKG-eltérés is előfordulhat (44).

A myeloma szövődményeinek kezelése

A myeloma multiplex, mint alapfolyamat, számos, igen nehezen befolyásolható szövődménnyel jár.

Nagyfokú anaemia esetén csoportazonos, választott vörösvérsejtmassa (két-három egység) sürgős transfúziója szükséges. Kevésbé súlyos állapotban ötnaponként 10 000 NE eritropoetin adása javasolt.

A diffúz osteoporosis, illetve az osteolyticus felritkulások terápiájaként a kalciumbeépülést kell elősegíteni. A fájdalom csökkentése fontos, akár opioid fájdalomcsillapítókkal is. Egy helyre lokalizálódó fájdalom esetén a röntgenbesugárzás választandó. A patológiás töréseket műtéttel kell kezelni. A „mollities ossium” következményeit a műtétek megakadályozzák (6. ábra). A gerincelváltozások is operálandók (vertebroplastica, kyphoplastica) (7. ábra).

Valódi hypercalcaemiában a vér kalciumtartalma 2,7–4,2 mmol/l. Étvágytalanság, hányinger, hányás, obstipatio, meteorismus alakul ki, illetve oliguria, anuria, aluszékonyság és kóma következik be. Az utóbbiak gyors, azonnali beavatkozást igényelnek. Ilyenkor szteroidok és biszfoszfonátok adása mellett számításba jön a plazmacsere is (45).

A vesében a glomerulusok és a tubulusok egyaránt károsodhatnak. Sokszor válik elkerülhetetlenné a diálízis. A monoklonális gammopathia jelenléte miatt célszerű a viszkozitás ellenőrzése. Hiperviszkózitás szindróma fennállásakor ugyanis a beteg plazmacsere-re szorul. Néha e tünetek háttérében amyloidosist is találunk, ennek gyógykezelésére nincs valós lehetőség.

A myeloma multiplex velejárója az antitesthiányos szindróma. Fontos emiatt a fertőzések megelőzése (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* és influenza elleni védőoltás). Rekurráló fertőzésekben számításba jön az intravénás immunglobulin. Gramnegatív kórokozó esetén IgM-mel dúsított preparátum adandó. Hosszan tartó, nagy dózisú szteroid adagolásakor az opportunisták kórokozók közül a *Pneumocystis carinii* jelenti a legnagyobb veszélyt. Fertőződés esetén a trimetoprim-sulfametoxazol – kellő időben adva – mindig eredményes.

Összegzés

A korszerű ismeretek ellenére változatlanul számos problémával kell szembesülnünk a myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésekor. Nyilvánvaló, hogy a kóros folyamatok részletes feltárása mind több és több

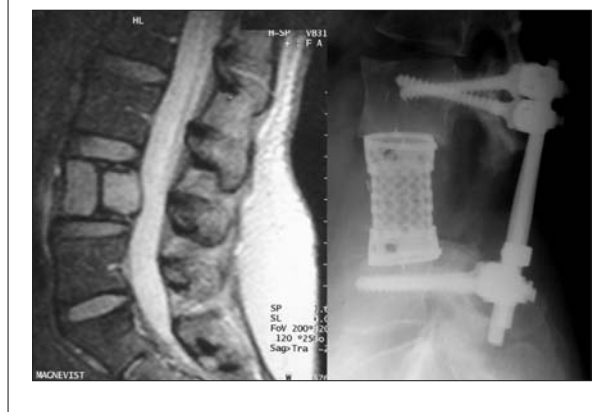
6. ÁBRA

Mollities ossium. A myeloma multiplex első tudatos észlelésekor készült rajz (London, 1847)



7. ÁBRA

Egy 37 éves nő plasmocytoma károsította lumbalis gerincéről készült MR-kép, mellette a vertebroplastica (távtartó hüvely beültetése) utáni röntgenfelvétel



molekuláris biológiai beavatkozás lehetőségét nyújtja. A sokféle támadáspontú módzatok együttes alkalmazása azonban kiszámíthatatlan hatású, és vélhetően ma még ismeretlen veszélyekkel jár: gátolja vagy gátolhatja ugyanis a normális élő szövet működését is, és emellett bizonyos értelemben ellenőrizhetetlen folyamatokat indíthat el. A kutatások irányának elemzése azonban egyértelművé teszi, hogy két fő törekvés tanúi vagyunk. Az egyik az elérhető és bizonyos értelemben már eddig is alkalmazott módszerek továbbfejlesztése, míg a másik az új ismeretek keresése és beépítése a myeloma multiplex gyógykezelésébe.

IRODALOM

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-73.
- Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard Ch, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. *Cancer Research* 2004;64:1546-58.
- Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1295-314.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
- Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003;4:557-64.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175-87.
- Hideshima T, Anderson KC. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2002;2: 927-37.
- Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002;8:2210-16.
- Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002;17:1921-5.
- Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S, et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002;100:2195-202.
- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rödger S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple stage I – a randomized study. *Eur J Haematol* 1993; 50:95-102.
- Grignani G, Gobbi PG, Formisano R, Pieresca C, Ucci G, Brugnatelli S, et al. A prognostic index for multiple myeloma. *Br J Cancer* 1996;73:1101-7.
- Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *J Haematol* 1997;98:736-44.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-9.
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319-23.
- Ghobrial IM, Dispenzieri A, Bundy KL, Gastineau DA, Rajkumar SV, Therneau TM, et al. Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:587-92.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16-9.
- Facon T, Mary JY, Harousseau JL, Attal M, Bosly A, Michaux JL, et al. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM): preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM protocol). *Blood* 1996;88(Suppl1):685a. abstract.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
- Sirohi B, Powles R, Singhal S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, et al. High-dose melphalan and second autografts for myeloma relapsing after one autograft: results equivalent to tandem autotransplantation. *Blood* 2001;98:402a. abstract.
- Bensinger W, Giral S, Holmberg L. 166H0-DOTMP and high-dose melphalan before autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2003;4(Suppl1): S215-S216. abstract.
- Dispenzieri A, Wiseman GA, Lacy MQ, Geyer S, Litzow MR, Tefferi A, et al. A phase II study of high dose 153-samarium EDTMP (153-Sm EDTMP) and Melphalan for peripheral stem cell transplantation (PBST) in multiple myeloma (MM). *Blood* 2003;102:982a. abstract
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Parter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
- Iuliano F, Molica S, Peta A, Abruzzese E, Toraldo L, Puntievi P, et al. Samarium (SM) 153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate (153 Sm-E DT MP) targeted radiotherapy and zoledronic acid is an effective option for elderly with symptomatic refractory multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. p. 603. (abstr 2425).
- Fernand J-P, Alberti C, Marolleau J-P. Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34-enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM). *Hematol J* 2003;4(Suppl1): 859. abstract.
- Stewart AK, Vescio R, Schiller G, Ballester O, Noga S, Rugo H, 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.
- Einsele H, Schafer HJ, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 2003;121:411-8.
- Moreau P, Garban F, Facon T, Hulin C, Attal M, Benboubker L, et al. Preliminary results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by miniallogeneic transplantation and double autologous transplant in highrisk de novo multiple myeloma. *Blood* 2003;102:43a. abstract.
- Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, Chen MG, Pineda AA, Gastineau DA, et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:221-6.
- Hussein MA, Wood L, Hsi E, Srkalovic G, Karam M, Elson P, et al. A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer* 2002;95:2160-68.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003;21:4444-54.
- Jákó J, Mikala G, Vályi-Nagy I. Angiogenesis-antiangiogenesis. *Budapest: Carita Bt.*; 2005. p. 133-8.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002;99:4525-30.
- Sekar VJ, Barrett J, Chandula R, Menard G. An exploratory analysis of exposure-toxicity (E-T) relationships with oblimersen sodium: potential for patient management. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005;77(2).
- Mikala G, Jákó J, Vályi-Nagy I. Proteázomagátlás: új terápiás lehetőség myeloma multiplex kezelésre. *Orvosi Hetilap* 2004;2:67-74.
- Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- κ B precursor protein and the activation of NF- κ B. *Cell* 1994;78:773-85.
- Zhu M, Pan Y, Chen HQ, Shen Y, Wang XC, Sun YJ, Tao KH. Induction of SARS-nucleoprotein-specific immune response by use of DNA vaccine. *Immunol Lett* 2004;92:237-3.
- Parmiani G, Castelli C, Dalerba P. Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines? What have we achieved? Where are we going? *J Natl Cancer Inst* 2002;94:805-18.
- Hale G. The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies. *Cytotherapy* 2001;3:137-43.
- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *International Immunopharmacology* 2005, 5: 1731-40.
- Beaupre DM, Cepero E, Obeng EA, Boise LH, Lichtenheld MG. R115777 induces Ras-independent apoptosis of myeloma cells via multiple intrinsic pathways. *Mol Cancer Ther* 2004;3:179-86.
- Munshi NC. Arsenic trioxide: an emerging therapy for multiple myeloma. *Oncologist* 2001;6(Suppl2):17-21.
- Streetly M, Jones RW, Knight R, Rassam S, Gillett D, Singer C, et al. An update of the use and outcomes of the new immunomodulatory agent CC-4047 (actimid) in patients with relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2003;102:236a. abstract.
- Gahrton G. New therapeutic targets in multiple myeloma. *Lancet* 2004;364:1648-9.