

THALIDOMID

Roman Hájek¹, Vladimír Maisnar², Marta Krejčí¹

¹Interní hematologická klinika, FN Brno

²Oddělení klinické hematologie, FN Hradec Králové

Na konci minulého století byl zjištěn výrazný protimyelomový účinek u thalidomidu, reprezentujícího nový typ protinádorových tzv. „biological based“ léků. Tato nejnovější generace léků s protimyelomovým účinkem interferuje s jednou nebo více reakcemi či vazbami mezi nádorovou buňkou a jejím okolím. Blokuje tak růst myelomových buněk a myelomové buňky jsou směřovány ke smrti. Tyto léčebné přípravky jsou dnes označovány pojmy antiangiogenní a/nebo imunomodulační (IMiDs – immunomodulatory drugs) léky. Thalidomid prokázal mimořádnou účinnost u nemocných s mnohočetným myelomem. Je testován i u řady dalších hematologických a onkologických diagnóz. V monoterapii nebo v kombinaci s kortikoidy je dnes rutinně používán v léčbě relapsu mnohočetného myelomu na celém světě. Jeho použití u dalších hematologických nádorových onemocnění a rovněž tak solidních nádorů je zatím jen experimentální.

Klíčová slova: myelom, imunomodulační léky, angiogeneze, thalidomid.

THALIDOMIDE

The era of novel biologically-based therapies for MM began in the late 1990s with the finding of a strong anti-myeloma effect of thalidomide and the finding that bone marrow microenvironment plays a key role in promoting growth, survival, drug resistance, and migration of myeloma cells. Novel therapies in myeloma represented by thalidomide interfere with these processes in a variety of ways. They inhibit myeloma growth and induce cell death. Newer therapies are known as antiangiogenic drugs and/or immunomodulatory drugs (IMiDs). Thalidomide was shown extraordinarily clinically effective in patients with multiple myeloma. This drug is also being evaluated in other haematological and solid tumours. Worldwide thalidomide is on routinely used in relapsed patients with multiple myeloma as monotherapy or in combination with corticosteroids. Treatment of other cancers has so far been only experimental despite promising results in other haematological and in solid malignancies.

Key words: myeloma, immunomodulatory drugs, angiogenesis, thalidomide.

Úvod

V druhé polovině devadesátých let byl zjištěn mimořádný protimyelomový účinek thalidomidu a dalších nejméně 10-20 let bude věnováno jeho klinickému zkoušení a testování jemu podobných léků (1). Mezi klíčová témata nejen u myelomu, ale i u řady dalších nádorových onemocnění patří angiogeneze – novotvorba cév, neboť přinejmenším část účinku léků nové generace, včetně thalidomidu, je antiangiogenní (2). Běžně se dnes setkáváme s novými typy protinádorových, tzv. biologických léků (2, 3) a seznamujeme se se zkratkami jako IMiDs, označujícími tzv. imunomodulační léky (immunomodulatory drugs). Podobně pak SelCiDs, což jsou léky selektivně inhibující cytokiny (selective cytokine inhibitory drugs) (4, 5). Na konci devadesátých let minulého století došlo k definování zásadního významu mikroprostředí myelomových buněk pro jejich další chování. Nejblíže aktivní vazby a vztahy myelomových buněk s okolními buňkami hrají klíčovou roli v podpoře růstu a přežívání myelomových buněk, rezistenci na protinádorové léky a migraci myelomových buněk (2, 6).

Prvním lékem z této řady je právě lék thalidomid, kterému je věnováno toto sdělení. Jde o lék s mimořádným účinkem u mnohočetného myelomu, ale zdá se být účinným i u řady dalších hematologických diagnóz, například u myelodysplastického syndromu. Je rovněž

testován u řady dalších nádorových onemocnění. Je jisté, že od něj odvozené deriváty, z nichž klinicky zkoušeny jsou dnes Revlimid a Actimid, lze považovat za velmi perspektivní léky. Řadu dalších selektivních inhibitorů ze skupiny IMiDs a SelCiDs čeká síť klinického testování. V tabulce 1 je uveden stručný přehled nově zkoušených léků u mnohočetného myelomu.

Thalidomid a jeho historie

Thalidomid byl poprvé použit na konci padesátých let v Evropě v indikaci ranní nevolnosti u těhotných žen a jako sedativum pro léčbu nespavosti. Jeho používání bylo zasta-

veno v roce 1961, kdy bylo jasné prokázáno, že lék díky svým teratogenním účinkům způsobil smrt řady nenarozených dětí. U některých narozených dětí způsobil končetinové deformity a poruchy vývoje v souvislosti právě s ovlivněním novotvorby cév. Arthur Hailey ve své knize „Lék“ popisuje velmi věrohodně tuto nešťastnou událost v historii farmaceutických firem. V dalších letech byl thalidomid využíván pouze pro léčbu erythema nodosum leprosum (komplikace lepry) a vzhledem k předpokládanému imunosupresivnímu efektu následně u některých dalších onemocnění, jako například u reakce štetu proti hostiteli a aftózní ulcerace u HIV infekce. Jeho použití bylo a je

Tabulka 1. Přehled nově zkoumaných léků účinných u mnohočetného myelomu

Lék	Stav výzkumu	Firma
THALIDOMID	fáze III	Celgene Corp.
REVLIMID	fáze II/III	Celgene Corp.
ACTIMID	fáze I/II	Celgene Corp.
VELCADE (PS-341)	fáze III	Millennium Pharmaceut.
GENANSE	fáze III	Genta Inc.
TRISENOX (arsenic)	fáze I/II	Cell Therapeutics
166 Holmium – DOTMP Skeletal Targeted	fáze I/II	NeoRx Corp
PI-88	fáze II	Progen Industrie
OSTEOPROTEGRIN (OPG)	fáze II	-
R11577	fáze I	Janssen Pharmaceutica Inc.
PANZEM (2-metoxiestradiol)	fáze II	EtreMed Inc.

svázáno s velkými bezpečnostními opatřeními a za dobu jeho používání se znalosti o účincích tohoto léku výrazně prohloubily. Průlomem v jeho klinickém použití bylo náhodné zjištění výrazného účinku u nemocného s mnohočetným myelomem, kterému byl podán jako lék tlumící reakci štetu proti hostiteli. To se odehrálo v roce 1996 a od té doby desítky malých i velkých klinických studií potvrdily jeho mimořádný účinek u nemocných s mnohočetným myelomem (7, 8). Průkaz jeho antiangiogenního účinku pak vedl k zahájení výzkumu využití léku u řady dalších nádorových onemocnění, a to jak ze skupiny hematologických malignit, tak i u řady solidních nádorů, například gliomu, karcinomu ledvin, tlustého střeva, pankreatu, prostaty, plic a Kaposiho sarkomu (9, 10, 11, 12, 13). Thalidomid byl dále testován v terapii některých systémových onemocnění pojiva, jednalo se například o refrakterní formu revmatoidní artritidy (14).

Mechanismus účinku thalidomidu

Thalidomid je derivát kyseliny glutamové. Jeho mechanismus účinku není doposud plně vysvětlen a je téměř jisté, že na celkovém efektu se podílí hned několik různých zásahů na úrovni nádorové buňky a jejího okolí:

1. thalidomid může přímo snižovat růst a zkracovat přežití nádorových myelomových buněk
2. thalidomid může měnit klíčové molekuly (na povrchu i uvnitř myelomových buněk) umožňující jejich růst navzájem a zvláště v mikroprostředí kostní dřeně
3. thalidomid ovlivňuje produkci různých cytokinů a chemokinů působících jako růstové faktory
4. thalidomid snižuje růst a novotvorbu cév, má antiangiogenní účinek
5. thalidomid rovněž stimuluje některé buňky imunitního systému (T lymfocyty a NK buňky) a má tedy i imunomodulační efekt.

Za hlavní byl dříve považován efekt antiangiogenní. Hlavními regulačními cytokiny angiogeneze jsou vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF). VEGF kromě zvýšení angiogeneze stimuluje produkci IL-6 (hlavního růstového faktoru MM) buňkami stromatu kostní dřeně a stimuluje zřejmě i proliferaci a migraci myelomových buněk (6). Thalidomid snižuje produkci VEGF, a snad i IL-6 či bFGF (15). Proti významu tohoto mechanismu však stojí některá pozorování. Thalidomid nesnižuje angiogenezi u pacientů s MM (1) a hladina VEGF nepredikuje odpověď na léčbu (16). Významnější role se v současnosti přisuzuje jiným účinkům léku, a to přímé indukci apop-

tózy u myelomových linií a myelomových buněk rezistentních na melfalan, doxorubicin či dexametazon (3) a snížení exprese některých adhezivních molekul (např. ICAM-1), což má za následek změnu interakcí myelomových a stromálních buněk. Zprávy z preklinických i klinických studií ukázaly, že IMiDs, mezi které je thalidomid řazen, mohou zvyšovat proliferaci T-lymfocytů, aktivitu NK buněk, zvyšovat u různých typů buněk produkci IL-2, IL-12, protizánětlivých cytokinů včetně IL-10, a naopak snižovat či blokovat produkci prozánětlivých cytokinů typu TNF alfa, IL-1 beta a jiných (17, 18). Výsledným efektem IMiDs tedy může být kombinace přímého i nepřímého inhibičního efektu na růst myelomových buněk. V poslední době je značná pozornost věnována vlivu thalidomidu na aktivitu transkripčního nukleárního faktoru-kappa B (NF-kappa B), který zvyšuje přežívání nádorových buněk a chrání je proti apoptotickým mechanismům (19).

Léčebné účinky thalidomidu u mnohočetného myelomu

Na konci minulého století byla prokázána schopnost thalidomidu docílit léčebné odezvy nejméně u 30 % relabujících nebo primárně rezistentních forem mnohočetného myelomu (1, 7, 20). Vyšší počet léčebných odpovědí (50–70 %) byl pozorován při kombinaci thalidomidu s dexametazonem (21, 22, 23, 24, 25, 26). Thalidomid je zkoušen v řadě různých schémat v rámci indukční, konsolidační i udržovací léčby u relabujících či na první léčebnou linii refrakterních nemocných s MM (7, 8, 27, 28, 29, 30). Je rovněž zkoušen u nově diagnostikovaných nemocných s MM (26, 30).

U thalidomidu jsou známy již i první dlouhodobější výsledky léčby. Zde je uveden příklad největší studie u relabujících nemocných s mnohočetným myelomem. Studie fáze II, započatá Arkansaským centrem v roce 1998, hodnotila celkem 169 pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním, kteří byli léčeni thalidomidem bez kombinace s jinými léky. U 50 % pacientů poklesla hladina monoklonálního proteinu alespoň o 25 %, toto zahrnuje 33 % pacientů s poklesem o více než 50 % a 11 % pacientů dosáhnoucích celkové remise, tedy úplného vymizení monoklonálního proteinu. Po 4 letech sledování zůstávalo v celkové remisi 9 % pacientů a 25 % stále žilo (7). Dle analýzy z konce roku 2003 téměř po 5 letech sledování žilo 48 % ze 79 nemocných bez cytogenetických abnormalit a jen 7 % z nemocných se vstupně přítomnou cytogenetickou abnormalitou, přičemž nejhůře se vedlo nemocným s delecí chromozomu 13 a hypodiploiditou (31). Účinnost thalidomidu potvrdily i další klinické studie fáze II. Ve většině případů se jednalo o léčbu velmi předlžených nemocných, kteří

dostali nejméně tři a více léčebných linií před nasazením thalidomidu. Dávka se pohybovala mezi 50 až 800 mg, celková léčebná odpověď byla 28–48 % a odhadované jednoleté přežití bez progresu onemocnění 23–50 % (8). Autoři shrnují, že thalidomid v monoterapii potvrdil výsledky amerických kolegů, jde tedy o velmi účinný lék s léčebnou odpovědí asi u jedné třetiny velmi předlžených nemocných, který prodlužuje délku přežití asi o 1 rok (8). Thalidomid je účinným lékem v udržovací léčbě, na kterou nemocný přechází po vstupní vyšší indukční dávce thalidomidu nebo je tato udržovací léčba nasazena po konvenční či transplantační léčbě, nebo je od začátku použita nízká dávka thalidomidu (zpravidla v kombinaci s dexametazonem) vhodná k dlouhodobé udržovací léčbě (23, 32, 33). Randomizované studie by měly potvrdit tento fakt. Nepřímým důkazem pozitivního vlivu thalidomidu v monoterapii na dlouhodobé přežití je analýza francouzských autorů, kteří v analýze srovnali tříleté přežití nemocných léčených thalidomidem v relapsu (n=35) s historickým kontrolním souborem (n=53) a zjistili o 25 % lepší výsledky (65±8 % v.s. 40±7 %) pro soubor nemocných dostávajících thalidomid (34).

Kombinace thalidomidu s dexametazonem má své experimentální opodstatnění (19). Vstupní studie prokázala léčebnou účinnost až u 50 % velmi předlžených nemocných s MM (25) a úspěšné použití kombinace u rezistentních nemocných na dexametazon či thalidomid v monoterapii (35). Následné studie fáze II potvrdily, že přidání dexametazonu zvýší léčebnou odpověď asi o 20 % a zkrátí dobu do léčebné odpovědi oproti použití thalidomidu v monoterapii (22, 24, 26). Kombinace pravděpodobně současně umožní snížit dávku thalidomidu a tím zvýšit tolerance léčebného režimu. Kombinace thalidomidu s konvenční chemoterapií založenou na vysokodávkovaném dexametazonu (dexametazon v dávce 40 mg den 1–4, 10–13, 20–23, opakování léčebného cyklu 1× za 28 dní) dosahuje až 60 % léčebné odpovědi s odhadovaným přínosem 18 měsíců pro dlouhodobé přežití (8). Nepřímým důkazem pozitivního vlivu kombinovaného režimu kortikoidu s thalidomidem na dlouhodobé přežití ve srovnání s konvenční chemoterapií je analýza klinické studie fáze II provedená italským týmem při využití dexametazonu (den 1–4 á 40 mg měsíčně) a nízké dávky thalidomidu (100 mg/den). Výsledky 120 nemocných s refrakterním či relabujícím myelomem byly retrospektivně srovnány s výsledky 120 nemocných léčených konvenční chemoterapií. Ve skupině s thalidomidem byla lepší jak celková léčebná odpověď (52 % vs. 45 %), tak i více nemocných setrvalo v remisi onemocnění (38 % vs. 13 %) při mediánu sledování 18 měsíců (thalidomid),

respektive 22 měsíců. Celkové přežití bylo statisticky významně lepší pro skupinu léčenou thalidomidem s dexametazonem (medián 27 měsíců vs. 19 měsíců) (24).

Thalidomid je rovněž přidáván k řadě konvenčních režimů, a to zpravidla v menší dávce (100–200 mg; maximálně 400 mg) (36, 37, 38, 39) s dosažením léčebné odpovědi u 53–72 % nemocných výrazně předléčených. Smysluplnost tohoto postupu není doposud jednoznačně prokázána.

Nežádoucí účinky thalidomidu

Problémem při použití thalidomidu jsou časté nežádoucí účinky vyskytující se u velkému počtu pacientů. Dle zkušeností ze zahraničí (7, 40) i z ČR (27, 41, 42) je thalidomid lék se širokým spektrem nežádoucích účinků, které až ve 30 % vedou k přerušení léčby nebo je vyžadována redukce dávky. Přehled nejčastějších vedlejších účinků je obsažen v tabulce 2. Dávku nad 400 mg na základě zkušeností ze vstupních let již nikdo dlouhodoběji nepoužívá. I dlouhodobější tolerance dávky 400 mg denně je omezená. Například Neben a spol. udává, že dávky 400 mg denně může být vstupně dosaženo u 82 % nemocných, ale v 3., 6., 9. a 12. měsíci tuto dávku již je schopno užívat jen 54 %, 33 %, 24 % respektive 17 % nemocných (43). Oproti tomu dávku 100 mg thalidomidu (v kombinaci s dexametazonem) bylo nutno ve 3. měsíci snížit na 50 mg jen u 4 % nemocných (23). Mezi nejčastější nežádoucí účinky thalidomidu patří obstipace, slabost, únavnost, spavost, možné změny stavu vědomí charakteru somnolence, kožní změny, otoky a nebezpečná senzomotorická polyneuropatie vyskytující se až ve 30 %. Z hematologické toxicity je častá leukopenie. Diskrepantní jsou četnosti výskytu trombembolické nemoci (TEN) (od 5–30 %) v různých studiích, ale obecně již většina center nově provádí profylaxi TEN (26, 40). Pokud je thalidomid používán u pacientů s mnohočetným myelomem samostatně, výskyt trombózy nepřesahuje 5 %, při kombinaci thalidomidu s dexametazonem se zvyšuje výskyt na 10–15 %, při kombinaci thalidomidu s chemoterapií obsahující doxorubicin je výskyt trombózy 30 % (44). Mechaniz-

mus častějšího vzniku trombózy při podávání thalidomidu není zcela jasný. Předpokládá se, že při kombinaci thalidomidu s chemoterapií u pacientů s myelomem dochází k alteraci exprese receptoru pro trombin, k dysfunkci endoteliálních buněk primárně poškozených předchozí aplikací cytostatik a rozvoji hyperkoagulačního stavu (45). Ještě před začátkem léčby thalidomidem je nutné provést elektromyografii k vyloučení těžké polyneuropatie, která by byla kontraindikací zahájení terapie thalidomidem (41). Vzhledem k tomu, že se toxicita zdá na kumulativní dávce léku závislá, je výběr optimální dávky thalidomidu pro daného nemocného klíčovým úkolem lékaře (8, 33).

Léková forma a dávkování

Lék je používán perorálně. Minimální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální (32, 46). Dávka pro indukční léčbu je nejčastěji 200 mg denně a může být v týdenních intervalech při dobré toleranci zvýšena zpravidla na 400 mg thalidomidu denně. Vyšší dávky již měly zpravidla výrazný sedativní efekt na nemocné (7). V maximálně tolerovatelné dávce nepřesahující však 300–400 mg se doporučuje pokračovat maximálně dva měsíce po dosažení maximální léčebné odpovědi, zpravidla ne déle než 4–6 měsíců. Dávka ani doba, po kterou má být thalidomid v udržovací fázi terapie podáván, nejsou doposud ujasněny. Je známo, že dávky nad 200 mg nelze dlouhodoběji tolerovat (40, 43) a ještě účinnou může být dávka 50 mg (32, 46). Zpravidla se používá 100 mg (50–200 mg) denně ve večerní dávce, která může být dále upravena na 100 mg obden, nebo redukována až na 50 mg obden (pravděpodobně i nižší) při výskytu nežádoucích účinků. Zdá se, že rychlost léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, nicméně se může objevit i po řadě měsíců. Proto je obecně doporučeno pokračovat s tolerovatelnou dávkou thalidomidu až do progresu onemocnění (7, 8).

Kterí nemocní mohou mít přínos z léčby thalidomidem?

Thalidomid představuje při správné indikaci výrazný pokrok v léčbě relapsu u mnohočetného myelomu. Thalidomid je zkoušen v léčbě dalších lymfoproliferativních onemocnění i v léčbě solidních nádorů. Zdá se, že by mohl být léčebným přínosem u myelodysplastického syndromu (10). Doposud však nejsou známy výsledky klíčových studií a indikace thalidomidu u jiných diagnóz než u mnohočetného myelomu je ryze experimentální a měla by být prováděna jen výhradně v rámci klinických studií.

Dle doporučení týmu světových expertů by thalidomid pro svoji mimořádnou účinnost měl být a v současnosti i v našich podmínkách

jíže je, možnou zvažovanou léčebnou variantou v monoterapii či v kombinaci s dalšími standardními léky v případě relapsu mnohočetného myelomu, a to ve fázi indukční, konsolidační či udržovací. Účinnost je umocněna kombinací s kortikoidy, a proto je vhodným opatřením použít thalidomid v kombinaci s kortikoidy ihned od zahájení léčby, neboť je zjevné, že tato kombinace má větší potenciál zklidnění mnohočetného myelomu na delší období než konvenční chemoterapeutické režimy. Podobně jako ostatní dostupná terapie nevede však jeho použití k trvalému vyléčení. Přesto se v dnešních podmínkách daří dosáhnout optimální volbou první léčebné linie ve formě autologní transplantace s následnou účinnou léčbou relapsu onemocnění s použitím retransplantace nebo režimu s thalidomidem desetiletého přežití nemocných v 30 % případů oproti méně než 5 % případů při použití konvenční léčby (31, 47). Jeho použití v případě chemorezistentního nového onemocnění je jednou z mála možných účinných léčebných modalit, které by dnes mělo být u takovýchto nemocných využito (48). Jeho zařazení u nově diagnostikovaných nemocných může být doporučeno až po získání pozitivních výsledků z běžících randomizovaných klinických studií. Správná rovnováha mezi použitou dávkou z pohledu účinnosti a toxicity je klíčovým krokem při použití thalidomidu. Léčba nižší dávkou thalidomidu (100–200 mg) v kombinaci s kortikoidy je u nejméně poloviny nemocných velmi dobře tolerovaná. Nedochází k projevům hematologické toxicity, následným infekcím, nevolnosti či vypadávání vlasů. Plně perorální režim umožňuje ambulantní podávání s dobrou spoluprací nemocného. Lék je doporučeno užívat večer, kdy lze využít i jeho původní sedativní účinek.

Dostupnost thalidomidu v České republice a Evropské unii (EU)

Použití thalidomidu má svá rizika a je prováděno řadou vedlejších účinků a řadou opatření, neboť v roce 2004 se stále nejedná o registrovaný lék v EU. Nejméně tři farmaceutické firmy požádaly o registraci thalidomidu v EU a předpokládá se, že do konce roku 2004 bude lék v EU povolen. Do té doby panuje v EU poměrně velký chaos, včetně černého trhu s tímto lékem, výrobou v jednotlivých lékárnách a omezenou dostupností. Klíčovým opatřením je zamezení možnosti uplatnění jeho teratogenního účinku, respektive vyloučení žen s možností otěhotnění z takového léčebného programu. Toto není velkou limitací, neboť medián věku nemocných s mnohočetným myelomem je kolem 65 let, proto jen nepatrné procento žen (odhadem 1 %) bude ze zamýšleného programu vyloučeno. V ČR bylo použití thali-

Tabulka 2. Přehled nejčastějších vedlejších účinků thalidomidu při dávce 50–800 mg denně

Vedlejší účinek	Procento pacientů
ospalost	25–77 %
únavnost	25–60 %
zácpa	25–66 %
závrť	9–28 %
suchá kůže, vyrážka	8–35 %
neutropenie	5–26 %
periferní neuropatie	9–24 %

domidu schváleno SÚKL od 3. 3. 2004 v rámci Specifického léčebného programu. Lék je možné dovést na mimořádný dovoz. Některé z pojišťoven lék proplácí, největší zdravotní pojišťovna však lék proplatit doposud odmítá, protože není registrovaný. Cena léku přitom není zanedbatelná. Pohybuje se dle zvolené firmy v rozpětí 5 000–18 000 Kč měsíčně pro denní dávku 100 mg a je tedy zjevné, že drtivá většina pojištěnců si ji nebude moci dovolit platit dlouhodobě. Jde přitom o jedinečný lék,

který v dané indikaci nemá lepší alternativu. Neexistují však nepřekonatelné problémy a věříme, že i zdravotní pojišťovny chápou nezbytnost používání nových účinných léků, tak jako my lékaři chápeme nutnost indikačních regulací u dražších léků.

Závěr

Na přelomu tisíciletí se objevila řada nových cytostatik zcela rozdílných biologických účinků s mimořádně silným protimyelomovým

efektem. Thalidomid je prvním zástupcem ze skupiny imunomodulačních léků, jehož účinnosti v léčbě mnohočetného myelomu se dnes stejně jako ve světě využívá již i u nás a dochází tak k dalšímu zlepšení prognózy nemocných s tímto dosud nevyléčitelným hematologickým onemocněním.

Poděkování: Autoři článku děkují za technickou asistenci slečně Silvii Vostrejšové

Literatura

- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–1571.
- Anderson KC. Novel biologically based therapies for myeloma. *Cancer J* 2001; (Suppl 1): 19–23.
- Hideshima T, Chauhan D, Podar K, et al. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin Oncol* 2001; 28: 607–612.
- Hájek R, Büchler T, Musilová R, Křivanová A. Perspektivní nové léky v léčbě mnohočetného myelomu. *Klinická onkologie* 2002; (Suppl 1): 38–41.
- Gee MS, Makonnen S, al-Kofahi K, et al. Selective cytokine inhibitory drugs with enhanced antiangiogenic activity control tumor growth through vascular inhibition. *Cancer Res* 2003; 63: 8073–8078.
- Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15: 1950–1961.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28: 577–582.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: pivotal trials conducted outside the United States. *Semin Hematol* (Suppl 4) 2003; 40: 8–16.
- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet* 2004; 363: 1802–1811.
- Musto P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives. *Leuk Res* 2004; 28: 325–332.
- Pro B, Younes A, Albitar M, et al. Thalidomide for patients with recurrent lymphoma. *Cancer* 2004; 100: 1186–1189.
- Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 4–12.
- Steins MB, Bieker R, Padro T, et al. Thalidomide for the treatment of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1489–1493.
- Keesal N, Wasserman MJ, Bookman A, et al. Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2344–2347.
- Dmoszynska A, Bojarska-Junak A, Domanski D, et al. Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 401–406.
- Neben K, Moehler T, Egerer G. High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response in progressive multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 11 (abstr 721).
- Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 3495–3496.
- Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, et al. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J Immunol* 2002; 168: 4914–4919.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Pouliak V, et al. Biologic sequelae of nuclear factor- κ B blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99: 4079–4086.
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions with thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit J Hematol* 2000; 109: 89–96.
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319–4323.
- Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001; 12: 991–995.
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Lowdose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399–403.
- Palumbo A, Bertola A, Cavallo F, et al. Low-Dose Thalidomide and Dexamethasone Improves Survival in Advanced Multiple Myeloma. *Blood* 2002; 100: (abstr. 211a).
- Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood* 1999; 94 (Suppl 1): (abstr 604a).
- Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16–19.
- Neuwirthová R, Špička I, Karban J, et al. Naše zkušenosti s léčbou myelomu thalidomidem. *Transfúze a hematologie dnes*, 2002; 1: 13–19.
- Alexanian R, Weber D, Giral S et al. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 1116–1119.
- Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564–573.
- Rajkumar SV. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol* 2003; (Suppl 4): 17–22.
- Barlogie B. Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol* 2003; 40 (Suppl 4): 33–38.
- Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl 17): 34–38.
- Yakoub-Agha I, Attal M, Dumontet C, Delannoy. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study of 83 patients – report of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Hematol J* 2002; 3: 185–192.
- Fawaz A, Magro L, Leleu X, et al. Impact of Thalidomide on Survival of Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2002; abstr. 384 b.
- Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 768–771.
- Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2732–2739.
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2004; 18: 856–863.
- Kropff MH, Lang N, Bisping G, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in advanced multiple myeloma: Final results of phase II trial. *Blood* 2002; 100: abstr. 402a.
- Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004; 5: 112–117.
- Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide for newly diagnosed myeloma patients. *ASCO* 2004; abstr. 6549.
- Špička I, Hájek R, Gregora E, et al. První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu thalidomidem v České republice. *Klinická onkologie* 2002; (Supl. 1): 42–44.
- Foldyna D, Kamelander J, Krejci M, Hájek R. Desirable and undesirable effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *Vnitřní Lékařství* 2003; 49: 859–868.
- Neben K, Moehler T, Benner A, et al. Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3377–3382.
- Galli M, Elice F, Crippa C, et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 1141–1142.
- Kaushal V, Kaushal GP, Melkaveri SN, Mehta P. Thalidomide protects endothelial cells from doxorubicine-induced apoptosis but alters cell morphology. *J Thrombosis Haemostasis* 2004; 2: 327–334.
- Leleu X, Magro L, Fawaz A, et al. Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 1519–1520.
- Tricot G, Barlogie B, Van Rhee F. Treatment advances in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 125: 24–30.
- Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 379–398.