

Anna Dmoszyńska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

# Angiogeneza i leczenie antyangiogenne w szpiczaku mnogim

Angiogenesis and antiangiogenic treatment in plasmacytoma

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska  
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji  
Szpiku Uniwersytetu Medycznego  
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin  
Tel./faks: +48 (81) 534 64 42/534 56 05  
e-mail: [annadmosz@o2.pl](mailto:annadmosz@o2.pl)

**STRESZCZENIE**

Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w karcynogenezie i jest stałym objawem patomorfologicznym szpiczaka mnogiego. W leczeniu szpiczaka znajdują więc zastosowanie leki o działaniu antyangiogenym. Także przeciwciała monoklonalne są istotnym elementem terapii. W ostatnich latach obserwuje się ogromne zainteresowanie terapią antyangiogeną. W badaniach klinicznych różnych faz znajduje się bardzo dużo nowych cząsteczek ukierunkowanych na hamowanie angiogenezy. Wiele wskazuje na to, że terapia antyangiogenna w przyszłości przyczyni się do poprawy wyników leczenia nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego.

**Słowa kluczowe:** angiogeneza, szpiczak mnogi, leczenie antyangiogenne

**ABSTRACT**

Angiogenesis plays a key role in carcinogenesis and it is a stable pathomorphologic symptom of plasmacytoma. Consequently antiangiogenic agents are successfully introduced to plasmacytoma therapy as well as monoclonal antibodies.

Recently a great interest has been observed in antiangiogenic therapy. In clinical studies of various phase there are many molecules targeted on angiogenesis inhibition. Numerous facts indicate that antiangiogenic therapy will improve cancer treatment outcomes in future.

**Key words:** angiogenesis, plasmacytoma, antiangiogenic treatment

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2009, tom 5, supl. A, A56–A61  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
[www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A56–A61

Angiogeneza, czyli proces formowania nowych naczyń, fizjologicznie następuje podczas wzrostu embrionu, gojenia ran i cyklu miesięczkowego. Nowe naczynia powstają na bazie już istniejących. Proces ten odgrywa kluczową rolę w karcynogenezie, w tym także w szpiczaku mnogim, gdzie jest stałym objawem patomorfologicznym [1].

Szpiczak mnogi jest klonalnym rozrostem plazmacytów w szpiku kostnym charakteryzującym się wytwarzaniem dużych ilości monoklonalnej gammaglobuliny, najczęściej klasy IgG, znacznie rzadziej IgA lub wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. Przyleganie komórek szpiczakowych do komórek podścieliska prowadzi do zwiększonego wydzielania cytokin proangiogennych i prozapalnych, takich jak między innymi

czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*), czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) i interleukina 6 (IL-6). Korelacja między tymi czynnikami a stadium zaawansowania choroby wskazuje na ważną rolę angiogenezy w patogenezie szpiczaka i w progresji tej choroby [2]. Czynniki proangiogenne wytwarzane są zarówno przez nowotworowe plazmocyty, jak i komórki mikrośrodowiska szpiku. W szpiczaku dochodzi do zaburzenia równowagi między tymi czynnikami z dużą przewagą czynników proangiogennych. W niedawnej publikacji Andersen i wsp. [2] wykazali korelację między czynnikami

proangiogennymi, takimi jak osoczowe stężenie IL-6, bFGF, HGF i syndekanu 1, a gęstością mikronaczyń, konkludując, że zależność ta wpływa na krótszy czas przeżycia chorych na szpiczaka.

Proces angiogenezy przebiega w kilku etapach, w trakcie których dochodzi do zmiany fenotypu nieangiogenne-go na angiogeny. Proces angiogenezy można w uproszczeniu przedstawić w kilku etapach obejmujących:

- degradację błony podstawowej naczynia przez enzymy proteolityczne (metaloproteinazy);
- migrację komórek śródbłonka kierowaną przez cytokiny;
- proliferację komórek śródbłonka i tworzenie światła naczyń;
- kanalizację, rozdzielanie, tworzenie pączków naczyniowych;
- okołonaczyniowe gromadzenie perycytów i syntezę elementów błony podstawowej przez komórki śródbłonka i perycyty.

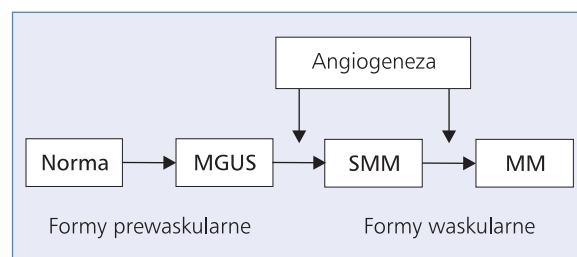
Na poszczególnych etapach tego procesu działają różne czynniki stymulujące i hamujące, które przedstawiono w tabeli 1.

W rozwoju szpiczaka plazmocytozowego można wyróżnić postaci prewaskularne i postaci waskularne. Waskulogeneza to proces tworzenia zupełnie nowych naczyń powstających w wyniku proliferacji i różnicowania komórek śródbłonka (ryc. 1).

Przejście fazy prewaskularnej w waskularną regulowane jest przez wiele czynników, które zestawiono w tabeli 2. Jednym z głównych czynników proangiogennych jest czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF). Czynnikiem ten odpowiada za rozwój naczyń zarówno w stanie fizjologii, jak i w procesie karcynogenezy. Ekspresja VEGF regulowana jest przez wiele czynników, między innymi przez czynnik indukowany niedotlenieniem

(HIF, *hypoxia-inducible factor*), który powstaje w wyniku aktywacji genu *VHL* (*von Hippel-Lindau*). W warunkach hipoksji lub wadliwego genu *VHL* dochodzi do nadmiernej ekspresji nie tylko VEGF, ale także czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Czynnikiem VEGF stymuluje proliferację i przeżycie komórek śródbłonka, a także zwiększa przepuszczalność ściany naczyniowej.

Rodzina czynników VEGF składa się z 6 białek i 3 receptorów. Białka te to: VEGF-A, -B, -C, -D, -E oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF, *placental growth factor*), który wykazuje 42% identyczności z VEGF-A. Receptor VEGFR-1 (Flt-1) wiąże VEGF-A, -B i PIGF. Receptor VEGFR-2 (KDR/Flk1) wiąże się z VEGF-A, -C i -D, a VEGFR-3 jest receptorem dla VEGF-C i -D.



**Rycina 1. Postaci prewaskularne i waskularne szpiczaka mnogiego. MGUS (*monoclonal gammopathy of unknown significance*) — gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu; SMM (*smouldering multiple myeloma*) — tłaćca postać szpiczaka; MM (*myeloma multiplex*) — szpiczak mnogi pełnoobjawowy**

**Figure 1. Strategy in therapeutic decisions in chronic lymphatic leukemia patients.**

**Tabela 1. Działanie stymulatorów i inhibitorów angiogenezy na poszczególnych jej etapach**

**Table 1. Activators and inhibitors of angiogenesis at it's phases**

Etapy angiogenezy	Czynniki stymulujące	Czynniki hamujące
Degradacja błony podstawnej	uPA, tPA, MMPs	TiMPs, PAI
Migracja komórek śródbłonka	VEGF-A, -B, -C, -D	Trombospondyna, angiostatyna
Proliferacja komórek śródbłonka	PDGF, PDEC GF, FGF	Endostatyna, prolaktyna
Tworzenie zawiązków światła naczynia	Angiopoetyna 1, TGF- $\alpha$	Interferony, angiopoetyna 2
Stabilizacja przewodu powstałego naczynia	EGF, angiogenina	

uPa (*urokinase plasminogen activator*) — urokinazowy aktywator plazminogenu; tPA (*tissue plasminogen activator*) — tkankowy aktywator plazminogenu; MMPs (*metalloproteinases*) — metaloproteinazy; TiMPs (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) — tkankowe inhibitory metaloproteinaz; TGF (*tumor growth factor*) — czynnik wzrostu nowotworu; EGF (*epidermal growth factor*) — naskórkowy czynnik wzrostu; PDGF (*platelet-derived growth factor*) — czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego; PDEC GF (*platelet-derived endothelial cell growth factor*) — czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego komórek śródbłonka; FGF (*fibroblast growth factor*) — fibroblastyczny czynnik wzrostu

Tabela 2. Czynniki regulujące przejście szpiczaka mnogiego z fazy awaskularnej w fazę waskularną (naczyniową)

Table 2. Factors controlling plasmocytoma change from avascular to vascular phase

## Czynniki

Genetyczne (TP 53, trombospondyna 1)

Sekrecja czynników wzrostowych przez komórki nowotworowe (VEGF, bFGF-2, HGF, PDGF, TGF- $\alpha$  i - $\beta$ )

Gromadzenie komórek zapalnych przez czynniki chemotaktyczne i uwalnianie czynników angiogennych (TNF, heparyna, histamina, VEGF, tryptaza, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IGF, SDF-1 $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-17)

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyń; bFGF (*basal fibroblast growth factor*) — zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; HGF (*hepatocyte growth factor*) — czynnik wzrostu hepatocytów; PDGF (*platelet-derived growth factor*) — czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego; TGF (*tumor growth factor*) — czynnik wzrostu nowotworu; GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) — czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów, IGF (*insulin-like growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; SDF (*stromal cell-derived factor*) — stromalny czynnik wzrostu; IL (*interleukin*) — interleukiny

Pośród tych białek największą aktywność proangiogenną wykazuje VEGF-A, który jest głównym czynnikiem zarówno w waskulogenezie, jak i angiogenezie i to temu czynnikowi przypisuje się efekt mitogenny, proangiogeny oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń.

Zahamowanie VEGF powoduje regresję naczyń krwionośnych już istniejących i hamuje tworzenie nowych naczyń. U chorych na szpiczaka plazmocytozowego obserwuje się podwyższone stężenie nie tylko VEGF, ale także innych cytokin proangiogennych i prozapalnych,

takich jak: bFGF, HGF, TNF, IL-6, TGF, które zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby [3].

W ostatnich latach obserwuje się ogromne zainteresowanie terapią antyangiogenną. W badaniach klinicznych znajduje się bardzo dużo nowych cząsteczek ukierunkowanych na hamowanie angiogenezy. Leki te zwykle kojarzone są z chemioterapią. W tabeli 3 przedstawiono leki stosowane w terapii szpiczaka mnogiego, które wykazują efekt antyangiogeny.

Obecnie najczęściej stosowanym lekiem o działaniu antyangiogennym w szpiczaku mnogim jest talidomid, który

Tabela 3. Leki stosowane w terapii szpiczaka mnogiego o działaniu antyangiogennym

Table 3. Antiangiogenic agents in plasmocytoma treatment

Lek	Molekularny punkt uchwytu	Uwagi	Piśmiennictwo
Talidomid	VEGFR, TNF	Lek zarejestrowany	[6, 7, 12]
Lenalidomid	TNF	Lek zarejestrowany	[13]
Bortezomib	NF $\kappa$ B	Lek zarejestrowany	[1, 4, 9]
Panitumumab	EGFR	II/III faza badania	[14]
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-kit	III faza badania	[1, 14]
Bewacizumab	VEGF	III faza badania	[9, 13]
VEGF Trap	VEGF	III faza badania	[10]
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	BDNF	Lek zarejestrowany	[15]
Kwas zoledronowy	VEGFR-2	Lek zarejestrowany	[16]
ZD 6474 (Zactima)	VEGFR, EGFR	III faza badania	[11]
Kwas walproinowy	VEGFR-1	III faza badania	[17]
Temsirolimus	mTOR	III faza badania	[18]
Resweratrol	VEGF	I faza badania	[19]
CNTO 328	IL-6	III faza badania	[20]

VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) — receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń; BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) — neurotroficzny czynnik mózgowopochodny; EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — ligand dla rapamycyny u ssaków

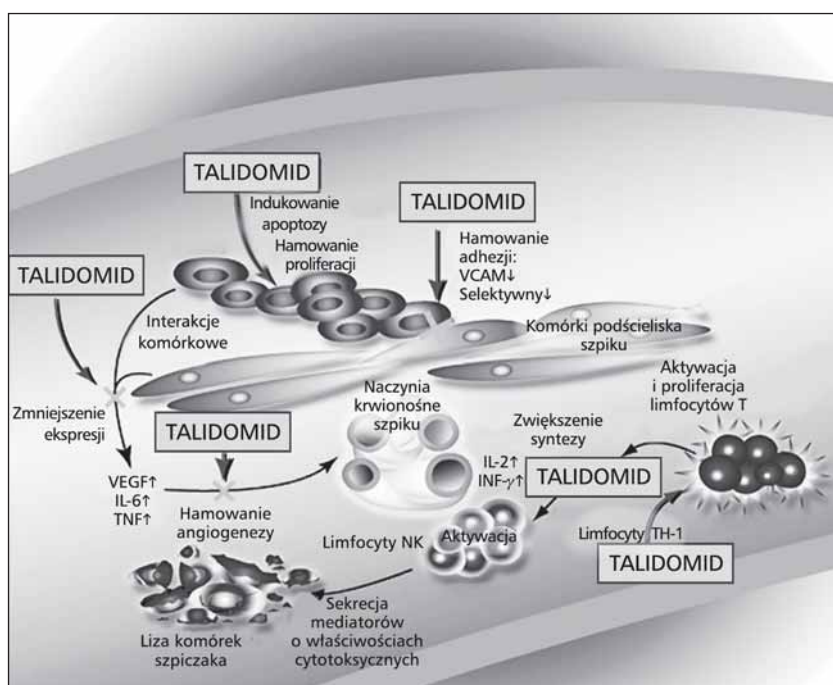
do terapii wprowadzono niespełna 10 lat temu. Talidomid jest lekiem o pleiotropowym działaniu, ale jego efektu antyangiogennego do końca nie poznano. W wielu badaniach wykazano, że hamuje on sekrecję cytokin proangiogennych wytwarzanych zarówno przez komórki szpiczakowe, jak i komórki podścieliska szpika, chociaż nie zawsze korelowało to ze zmniejszoną gęstością naczyń [4]. Talidomid zmniejsza ekspresję międzykomórkowych (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) i naczyniowych (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*) cząsteczek adhezyjnych, osłabiając współdziałanie między komórkami szpiczaka i komórkami stromalnymi. Zmieniając profil sekrecji cytokin i zwiększając wydzielanie IL-2 przez limfocyty Th1, aktywuje on cytotoksyczne limfocyty CD 8+ i komórki NK. Lek ten także indukuje apoptozę komórek nowotworowych (ryc. 2).

To wielokierunkowe działanie warunkuje dużą skuteczność terapeutyczną schematów zawierających talidomid, umożliwiając obecnie uzyskanie odpowiedzi na leczenie u ponad 80% chorych ze świeżo zdiagnozowaną chorobą.

Talidomid i jego analog lenalidomid kojarzone są często z bortezomibem i antracyklinami, umożliwiając uzyskanie jeszcze większego odsetka odpowiedzi sięgającego 90–95%. Zahamowanie angiogenezy jest jednym z głównych elementów tak dobrej odpowiedzi na leczenie. Należy się spodziewać, że ta doskonała odpowiedź przełoży się na wydłużenie przeżycia chorych na szpiczaka.

Ciberia i wsp. [4] ocenili trzy nowe leki, które zyskały trwałą pozycję w terapii szpiczaka, czyli talidomid, lenalidomid i bortezomib, pod kątem hamowania angiogenezy. Autorzy ci badali efekt antyangiogeny na podstawie oceny gęstości naczyń (MVD, *microvessel density*), stosując metodę znakowania przeciwciałem anti-CD 34 oraz oznaczali stężenia cytokin proangiogennych i nie znaleźli korelacji między skutecznością leczenia a pomiarem tych parametrów. Wyniki tych badań są kontrowersyjne, gdyż w wielu pracach wykazano zmniejszenie gęstości naczyń i obniżenie stężenia cytokin proangiogennych u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie talidomidem bądź bortezomibem [3, 5–8]. Ze względu na fakt, że rozwój wielu nowotworów zależy od komórek śródbłonna, zahamowanie VEGF w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi może amplifikować efekt leczniczy i zapobiegać dalszemu rozwojowi nowotworu, którego progresja zależy od aktywnej neoangiogenezy.

W ostatnich latach trwają badania kliniczne nad rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-VEGF — bewacyzumabem, którego skuteczność wykazano wcześniej między innymi w leczeniu raka jelita grubego, piersi, trzustki i niedrobnokomórkowym raka płuc, a obecnie też — szpiczaka [9]. Prowadzi się także szeroko zakrojone badania kliniczne, także w Polsce, dotyczące skuteczności bewacyzumabu u chorych z oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. Lek stosuje się w połączeniu z bortezomibem. Połączenie



Rycina 2. Mechanizm działania talidomidu w szpiczaku plazmocytozowym. Na podstawie: Celgen Corporation

Figure 2. Activity of thalidomid in plasmacytoma. According to: Celgen Corporation

to wydaje się uzasadnione, gdyż bortezomib hamuje VEGF, IL-6, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) i angiopoetynę 1. W badaniach przedklinicznych wykazano synergizm takiego skojarzenia oraz skuteczność bewacyzumabu w przypadku stwierdzenia oporności na bortezomib. Wstępne wyniki badań klinicznych są również zachęcające [9].

Uwzględniając fakt, że VEGF krąży we krwi, leki, które wpływają hamująco na ten czynnik, nie muszą przenikać do tkanki guza, co jest niezwykle ważne w terapii antyangiogennej. Bewacyzumab jest dość dobrze tolerowany. Do głównych działań niepożądanych należą: leukopenia, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, biegunki, zakrzepice żyłne i tętnicze oraz krwotoki płucne [10].

Bardzo interesującą cząsteczką jest rekombinowany rozpuszczalny receptor pułpkowy — VEGF, który jest połączeniem domen białkowych receptorów R1 i R2 VEGF z immunoglobuliną IgG. Receptor „pułpkowy” wiąże izoformy VEGF i łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF). Cząsteczka ta wykazuje dużo większe powinowactwo do VEGF niż sam bewacyzumab i sądzi się, że jest bardziej skuteczna [6].

Innym lekiem, z którym wiązano nadzieję na skuteczną terapię szpiczaka, jest ZD 6474 (Zactima). Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor receptora 2 i 3 VEGF, a także receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor*) [11]. Lek ten oceniała grupa kanadyjska w badaniu II fazy u chorych z nawrotową postacią szpiczaka mnogiego. Stosowano go doustnie w dawce 100 mg *à la longue* (przez długi czas). Tolerancja leczenia była dobra. Najczęściej występującym objawem były nudności, wymioty, biegunka, bóle głowy i czuciowa neuropatia. Nasilenie objawów niepożądanych było niewielkie: I–II stopień według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Jednak stosowanie tego leku w monoterapii nie powodowało redukcji białka monoklonalnego. Planuje się próby skojarzenia tego leku z chemioterapią. Lek ten obecnie stosuje się w różnych nowotworach niehematologicznych, takich jak na przykład niedrobnokomórkowy rak płuca, kojarząc go z cytostatykami.

Interesującym lekiem jest przeciwciałem monoklonalne CNTO 328, które jest chimerycznym humanizowanym przeciwciałem, wykazującym bardzo duże powinowactwo do IL-6, która jest głównym czynnikiem wzrostowym w szpiczaku mnogim [18]. W badaniach I fazy wykazano, że CNTO 328 ma długi półokres trwania — około 18 dni — i wykazuje znaczną aktywność biologiczną bez cech immunogenności. W badaniach na liniach komórkowych szpiczaka opornego na bortezomib wykazano, że dodanie CNTO 328 przełamuje tę oporność, indukując apoptozę. Podobny efekt obserwowano, kojarząc bortezomib z inhibitorami białek szoku cieplnego 70 i 90 (HSP, *heat shock protein*).

W prowadzonych obecnie badaniach II fazy ocenia się aktywność CNTO 328 u chorych z oporną, nawrotową postacią szpiczaka w połączeniu z bortezomibem lub deksametazonem. Wiadomo, że IL-6 hamuje apoptozę komórek szpiczakowych, dlatego zastosowanie CNTO 328 jest uzasadnione, a dodatkowe skojarzenie z bortezomibem, zmniejszając adhezję komórek szpiczakowych do podścieliska szpiku, zwiększa podatność tych komórek na apoptozę. Skojarzenie CNTO 328 z bortezomibem przerywa wiele szlaków przewodzenia sygnałów prowadzących do proliferacji szpiczaka, ingerując w główne procesy biologiczne nowotworu, takie jak neoangiogeneza, proliferacja, czy apoptoza.

Preparat CNTO 328 podaje się w infuzji dożylniej, w dawce 6 mg/kg/mc., co 2 tygodnie.

Duża liczba leków, nad którymi trwają badania kliniczne oraz już zarejestrowanych, które działają antyangiogenne, wskazuje, że terapia ukierunkowana na hamowanie angiogenezy może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorób nowotworowych, w tym szpiczaka mnogiego.

## Piśmiennictwo

1. Anargyron K., Dimopoulos M.A., Sezer O., Terpos E. Novel anti-myeloma agents and angiogenesis Leuk. Lymphoma 2008; 49: 677–689.
2. Andersen N.F., Standal T., Nielsen J.L., Heickendorff L., Borset M., Serensen F.B., Abildgaard N. Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. Br. J. Hemat. 2005; 28: 210–217.
3. Dmoszyńska A., Bojarska-Junak A., Domański D., Roliński J., Hus M., Soroka-Wojtaszko M. Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma 2002; 43: 401–406.
4. Ciberia M.T., Rozman M., Segarra M. i wsp. Bone marrow angiogenesis and angiogenic factors in multiple myeloma treated with novel agents. Cytokine 2008; 41: 244–253.
5. Dmoszyńska A., Podhorecka M., Mańko J., Bojarska-Junak A., Roliński J., Skomra D. The influence in thalidomide therapy on secretion immunophenotype, BCL-2 expression and microvessel density in patients with resistant or relapsed multiple myeloma. Neoplasma 2005; 52: 175–181.
6. Du W., Hattori Y., Hashiguchi A. i wsp. Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment. Pathol. Int. 2004; 54: 285–294.
7. Hatjiharissi E., Terpos E., Papaioannou M. i wsp. The combination of intermediate doses of thalidomide and dexamethasone reduces bone marrow micro-vessel density but not serum levels of angiogenic cytokines in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. Hematol. Oncol. 2004; 4: 159–168.
8. Yabu T., Tomimoto H., Taguchi Y., Yamaoka S., Igarashi Y., Okazaki T. Thalidomide-induced antiangiogenic action is mediated by ceramide through depletion of VEGF receptors, and is antagonized by sphingosine-1-phosphate. Blood 2005; 106: 125–134.
9. Roccaro A.M., Hideshima T., Raju N. i wsp. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells. Cancer Res. 2006; 66: 184–191.
10. Dupont J., Camastra D., Gordon M.S. i wsp. Phase I study of VEGF Trap in patients with solid tumors and lymphoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003; 22: 776.
11. Kovacs M.J., Reece D.E., Marcellus D. i wsp. A phase II study of ZD6474 (Zactima), a selective inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase in patients with relapsed multiple myeloma. Invest. New Drugs 2006; 24: 529–535.
12. Mileshkin L., Honemann D., Gambell P. i wsp. Patients with multiple myeloma treated with thalidomide: evaluation of clinical para-

- meters, cytokines, angiogenic markers, mast cells and marrow CD57+ cytotoxic T cells as predictors of outcome. *Haematologica* 2007; 92: 1075–1082.
13. Moehler T.M., Hillengass J., Goldschmit H., Ho A.D. Antiangiogenic therapy in hematologic malignancies. *Curr. Pharm. Dis.* 2006; 10: 1221–1234.
  14. Du W., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004; 9: 9–10.
  15. Wang Y., Hu Y., Sun C., Zhang X., He W. Mechanism of arsenic trioxide inhibiting angiogenesis in multiple myeloma. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2006; 26: 43–46.
  16. Scavelli C., Di Pietro G., Cirulli T. i wsp. Zoledronic acid affects over-angiogenic phenotype of endothelial cells in patients with multiple myeloma. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 12: 3256–3262.
  17. Dong X.F., Song Q., Li L.Z., Zhao C.L., Wang L.Q. Histone deacetylase inhibitor valproic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in KM3 cells via downregulating VEGF receptor. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007; 28: 775–780.
  18. Frost P., Shi Y., Hoang B., Lichtenstein A. Akt activity regulates the ability of mTOR inhibitors to prevent angiogenesis and VEGF expression in multiple myeloma cells. *Oncogene* 2007; 26: 2255–2262.
  19. Hu Y., Sun C.Y., Huang J., Hong L., Zhang L., Chu Z.B. Antimyeloma effects of resveratrol through inhibition of angiogenesis. *Clin. Med. J (Eng.)* 2007; 120: 1672–1677.
  20. Voorhees P.M., Chen Q., Kuhn D.J. i wsp. Inhibition of interleukin-6 signaling with CNTO 328 enhances the activity of bortezomib in preclinical models of multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 6469–6478.
  21. van Zaaden H.C., Koopman R.P., Aarden L.A. i wsp. Endogenous Il-6 production in multiple myeloma subjects treated with chimeric monoclonal anti Il-6 antibodies indicates the existence of a positive feed back loop. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1141–1148.