



## Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento

Víctor Hugo Jiménez Zepeda,\* Elvira Martínez Leyva\*\*

### RESUMEN

La enfermedad ósea es un hallazgo importante del mieloma múltiple. La destrucción ósea mediada por mieloma es resultado del incremento de la actividad de los osteoclastos que no se acompaña de aumento comparable al de la función osteoblástica. Los estudios recientes revelan que nuevas moléculas, como el activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANK), su ligando (RANK-L), osteoprotegerina (OPG) y la proteína inflamatoria del macrófago-1 participan en la activación y diferenciación osteoclástica, mientras que proteínas como la DKK1 inhiben la formación osteoblástica. En la actualidad, los bifosfonatos tienen un papel importante en el tratamiento de la enfermedad ósea en mieloma. El clodronato, pamidronato y el ácido zoledrónico son los bifosfonatos más eficaces en pacientes sintomáticos con mieloma.

**Palabras clave:** enfermedad ósea, mieloma múltiple, bifosfonatos, clodronato, pamidronato, ácido zoledrónico.

### ABSTRACT

Bone disease is a major feature of multiple myeloma. Myeloma-induced bone destruction is the result of an increased activity of osteoclasts, which is not accompanied by a comparable increase of osteoblast function. Recent studies have revealed that new molecules such as the receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK), its ligand (RANK-L), osteoprotegerin (OPG), and macrophage inflammatory protein-1 are implicated in osteoclast activation and differentiation, while proteins such as DKK1 inhibit osteoblastic bone formation. Currently, biphosphonates play a major role in the management of myeloma bone disease. Clodronate, pamidronate and zoledronic acid are the most effective biphosphonates in symptomatic myeloma patients.

**Key words:** bone disease, multiple myeloma, biphosphonates, clodronate, pamidronate, zoledronic acid.

**E**l mieloma múltiple es una enfermedad que se distingue por la acumulación de células plasmáticas en la médula ósea que deterioran la hematopoyesis y la enfermedad ósea, incluidas las lesiones líticas, las fracturas, hipercalcemia y osteoporosis.

La enfermedad ósea del mieloma múltiple es resultado del incremento en la actividad de los osteoclastos que no se acompaña de un aumento sustancial de la función osteoblástica, con lo que aumenta el mecanismo de resorción ósea. La interacción de las células plasmáticas con

el microambiente medular es decisiva en el proceso de activación de los osteoclastos. Algunos estudios recientes han descrito nuevos hallazgos relacionados con la patogénesis de la enfermedad ósea en mieloma múltiple, entre los cuales se describe el papel de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de macrófagos (FECM), interleucina 1B (IL-1B), el factor de necrosis tumoral (FNT) y la IL-11, los cuales se conocen como activadores de la función osteoclástica (AFO). También se han descrito nuevas moléculas implicadas en la regulación de la enfermedad ósea en mieloma múltiple como: el activador del receptor del factor nuclear kappa/beta (RANK), su ligando (RANKL), la osteoprotegerina (OPG) y la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 (MIP-1). La relación de subtipos moleculares y lesiones lítica se observa en el cuadro 1.

### INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA

Las interacciones entre el microambiente medular y las células plasmáticas aumentan la proliferación y activación osteoclástica, responsables del incremento

\* Departamento de hematología y oncología.

\*\* Departamento de clínica de dolor.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez Zepeda. Departamento de hematología y oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, Tlalpan, CP 14000, México, DF, Tel.: (01-55) 54870900. E-mail: vhugo8762@hotmail.com

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Cuadro 1.** Subtipos moleculares y lesiones líticas

Subtipo	Translocación IgH o ciclina D1	Una o más lesiones IRM	DKK > 1,000 + vs - por IRM (%)
1	11q13 o 6p21 ciclina D1 o D3	94%	66 vs 0
2	Hiperdiploidia Ciclina D1	89%	81 vs 13
3	Otra translocación Ciclina D2	71%	45 vs 11
4	4p16; MMSET y FGFR3	57%	50 vs 17
5	16q23 o 20q11; c-maf, mafB	55%	17 vs 0

de la resorción ósea debida a las diferentes citocinas con activadores de la función osteoclástica.

#### Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 la producen principalmente las células estromales de la médula ósea y es un factor de crecimiento para los osteoclastos y las células del mieloma múltiple que estimulan la proliferación y evitan la apoptosis. El efecto primario de la IL-6 en la formación de los osteoclastos es el incremento en el número de precursores osteoclásticos. Las concentraciones séricas de IL-6 y su receptor (IL-6R) aumentan en el mieloma múltiple y se relacionan con el estadio clínico, actividad de la enfermedad y supervivencia.<sup>1</sup> Sin embargo, ni los anticuerpos contra IL-6 ni anti-IL-1B son capaces de inhibir el efecto osteoclastogénico de factores activadores de la función osteoclástica (AFO) secretados por las líneas celulares de mieloma múltiple.<sup>2</sup>

#### Interleucina 1B (IL-1B)

La IL-1B tiene una potente actividad AFO, lo cual refuerza la expresión de moléculas de adhesión e induce la producción paracrina de IL-6, y ocasiona enfermedad osteolítica.<sup>3</sup> Se detecta elevación de las concentraciones de ARNm de IL-1B en pacientes con mieloma múltiple y los anticuerpos contra IL-1B son incapaces de bloquear los AFO en la médula ósea.<sup>4</sup>

#### Interleucina 3 (IL-3)

Se han detectado concentraciones elevadas de ARNm de IL-3 en células de mieloma múltiple y las concen-

traciones proteicas de IL-3 también se han descrito elevadas en la médula ósea de pacientes con esta enfermedad. La combinación de IL-3 con MIP-1 y RANK-L se ha asociado con el incremento significativo de la estimulación de la formación de osteoclastos y resorción ósea, que son mayores a lo expresado sólo con la estimulación por MIP-1 o RANK-L. La estimulación de las células de mieloma múltiple dependientes de IL-3 no parece tener ninguna asociación con la IL-6.<sup>5</sup>

#### Factor de crecimiento del hepatocito (FCH)

El factor de crecimiento del hepatocito se ha relacionado en procesos de angiogénesis, proliferación de células epiteliales y activación osteoclástica. El factor de crecimiento del hepatocito y su receptor (c-met) se expresan en las células de mieloma, lo cual le da la oportunidad al factor de crecimiento del hepatocito de transformarse en su forma activa.<sup>6</sup> El factor de crecimiento del hepatocito sobrerregula la expresión de la IL-11 de las células humanas tipo osteoclasto, mientras el factor beta de transformación del crecimiento (FBTC) y la IL-1 potencian el efecto de la secreción de la IL-11. Por lo tanto, el factor de crecimiento del hepatocito es un factor indirecto envuelto en la enfermedad ósea del mieloma múltiple. La elevación de las concentraciones séricas del factor de crecimiento del hepatocito en pacientes con mieloma múltiple es capaz de predecir pobre supervivencia y la resistencia al tratamiento farmacológico.<sup>7</sup>

#### Factor de crecimiento vasculoendotelial

Es una citocina multifuncional importante en la neovascularización y recientemente se relacionó en la osteoclastogénesis en mieloma múltiple. El factor de crecimiento vasculoendotelial se expresa en las células del mieloma múltiple y se une a su receptor que se expresa predominantemente en los osteoclastos. El factor de crecimiento vasculoendotelial incrementa directamente la resorción ósea y la supervivencia de osteoclastos maduros. Así mismo, aumenta la producción de la IL-6 de las células estromales y participa en procesos de interacción paracrina entre las células estromales de la médula ósea y las células del mieloma.<sup>8</sup>

#### Osteopontina

La osteopontina es una proteína de matriz no colagénica producida por varias células, como: osteoblastos,

osteoclastos y las células del mieloma. Participa en varios episodios fisiológicos y patológicos, incluidos: la adhesión, angiogénesis, apoptosis y metástasis tumoral. Los pacientes con mieloma múltiple en estadios avanzados expresan mayor cantidad de osteopontina que los que están en estadios tempranos de la enfermedad o gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Las células de mieloma son capaces de producir osteopontina y contribuir a la resorción ósea mediada por osteoclastos.<sup>9</sup>

#### **El papel de la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 en la activación osteoclástica**

La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 es un miembro de la familia de las quimiocinas y en primer lugar se relaciona con la adhesión celular y la migración. La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 es quimiotáctica para monocitos y células similares a monocitos, incluidos los precursores de osteoclastos. La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 la producen las células de mieloma y estimula directamente la formación y diferenciación de los osteoclastos a través de CCR1 y CCR5 que son expresados por los osteoclastos. Esta proteína también se ha relacionado con la estimulación de: proliferación, migración y supervivencia de células plasmáticas en estudios *in vivo* e *in vitro*.<sup>10</sup> La proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 también es capaz de incrementar la expresión de RANK-L e IL-6 contribuyendo de esta forma al aumento de la destrucción ósea.<sup>11</sup> Estas observaciones recientes concuerdan con los hallazgos que sugieren que los pacientes con mieloma múltiple y altas concentraciones de MIP-1 tienen pobre pronóstico.<sup>12</sup>

#### **Efecto de RANK-L/RANK/OPG sobre los osteoclastos en mieloma múltiple**

Hace poco surgieron nuevos hechos en la fisiopatología de la osteoclastogénesis con las tres nuevas moléculas que pertenecen a la superfamilia del FNT denominadas RANK-L, RANK y OPG. RANK-L que lo codifica un gen único en el cromosoma 13q14. RANK-L se expresa por células T activadas, células del estroma medular y osteoblastos y se une a su receptor RANK, el cual es expresado por precursores osteoclásticos, condrocitos y osteoclastos maduros. La unión de RANK-L y RANK promueve la maduración y activa-

ción de osteoclastos.<sup>13</sup> OPG, por su parte, la codifica un gen único en el cromosoma 8q24 y principalmente lo secretan las células estromales medulares. OPG bloquea la interacción RANK-L/RANK y, por lo tanto, inhibe la diferenciación y función osteoclástica.<sup>14</sup> Por esto el equilibrio entre la expresión de RANK-L y OPG determina la actividad osteoclástica y la subsecuente resorción ósea.

La expresión de RANK-L aumenta con el estímulo de glucocorticoides, FNT, IL-11, PTH, PGE2 y vitamina D<sub>3</sub> y disminuye por estímulo de FCT-B. La expresión de OPG se incrementa ante la existencia de: IL-1B, FNT, FCTB y 17-B estradiol, mientras los glucocorticoides, vitamina D<sub>3</sub> y PTH lo reducen.<sup>15</sup> La importancia de RANK-L y OPG como reguladores de la osteoclastogénesis se hace evidente a partir de experimentos transgénicos en ratas. Las ratas que carecen de RANK-L o RANK o que sobreexpresan OPG desarrollan osteopetrosis debido a la disminución de la actividad osteoclástica.<sup>16</sup> De forma contraria, ratas *knockout* para OPG tienen numerosos osteoclastos y desarrollan osteoporosis y fracturas múltiples, debido a que OPG no puede inhibir la actividad de RANK-L.<sup>17</sup>

#### **FUNCIÓN OSTEOCLÁSTICA Y MIELOMA MÚLTIPLE**

Los osteoclastos refuerzan el crecimiento y supervivencia de las células de mieloma y las protegen de la apoptosis. La adherencia de las células del mieloma a los osteoclastos incrementa las concentraciones de IL-6 y la producción de osteopontina por los osteoclastos. La IL-6 y la osteopontina, en combinación con promotores de crecimiento de las células del mieloma, contactan las células del mieloma con los osteoclastos. Estas observaciones demuestran que las interacciones de las células del mieloma con los osteoclastos aumentan el crecimiento y la supervivencia de las mismas y, por lo tanto, forman un círculo vicioso que destruye el hueso y expande el daño medular.<sup>18</sup>

#### **DETERIORO DE LA FUNCIÓN OSTEOBLÁSTICA**

La valoración histomorfométrica de la actividad de los osteoblastos a través de las biopsias de médula ósea ha revelado la inhibición osteoblástica, en la que se

identifica la falta de regeneración ósea en las lesiones esqueléticas o en su vecindad. Silvestris y su grupo<sup>19</sup> demostraron que los osteoblastos entran en apoptosis debido a la invasión de células del mieloma. Hace poco se sugirió que en el microambiente del mieloma las concentraciones de citocinas y la interacción entre células plasmáticas y osteoblastos acelera la apoptosis de osteoblastos y reduce la formación ósea. Un estudio reciente de Tian y sus colaboradores<sup>20</sup> demostró que las células de mieloma producen DKK1, una proteína capaz de inhibir la vía de señalización de Wnt, decisiva para la diferenciación de osteoblastos. El plasma medular de pacientes con mieloma múltiple con más de 12 mg/mL de DKK1 inhibe la diferenciación osteoblástica. Además, la expresión génica de concentraciones de DKK1 se correlaciona con el grado de extensión de la enfermedad ósea.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con mieloma incluye, principalmente, a los bifosfonatos, la radioterapia, la analgesia para el control del dolor óseo y raramente los procedimientos quirúrgicos.

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos inhiben el reclutamiento y la maduración de los osteoclastos, previenen la migración de monocitos hacia los osteoclastos, inducen la apoptosis de osteoclastos e interrumpen su ataque a la membrana ósea (cuadro 2).<sup>21,22</sup>

**Cuadro 2.** Estudios con bifosfonatos en mieloma múltiple

Autor	Bifosfonato	Núm.	Reducción del dolor	Reducción de eventos esqueléticos	Beneficio de supervivencia
Belch y col.	Etidronato	173	No	No	No
Daragon y col.	Etidronato	94	No	No	No
Lahtinen y col.	Clodronato	350	Sí	Sí	No evaluable
McCloskey y col.	Clodronato	530	Sí	Sí	+/-
Brincker y col.	Pamidronato	300	Sí	No	No
Berenson y col.	Pamidronato	392	Sí	Sí	+/-
Menssen y col.	Ibandronato	198	No	No	No
Berenson y col.	Zoledronato	108	Sí	Sí	No evaluable
Rosen y col.	Zoledronato	513	Sí	Sí	Sí

También se ha sugerido que el pamidronato y el ácido zoladrónico pudieran tener algún efecto antimieloma. Los posibles mecanismos incluyen: reducción

de la secreción de IL-6 por las células estromales de la médula ósea y la expansión de células T gamma/delta con posible actividad antimieloma.<sup>23,24,25</sup>

### Etidronato

El etidronato demostró no ser eficaz en dos estudios placebo-control en pacientes con mieloma múltiple.<sup>23,26</sup>

### Clodronato

Dos estudios placebo-control, aleatorizados, mostraron su eficacia en pacientes con mieloma múltiple. Lahtinen y su grupo<sup>24</sup> reportaron la reducción de lesiones líticas en 50% de los pacientes con mieloma tratados con clodronato oral durante 24 meses. Las ventajas del clodronato son independientes de las lesiones líticas. En otro estudio,<sup>25</sup> aunque no hubo diferencias en supervivencia global entre los dos grupos, los pacientes tratados con clodronato, sin fracturas vertebrales al diagnóstico tuvieron una supervivencia mayor que el grupo contrario (59 versus 37 meses). En dos estudios posteriores se demostró que al cabo de dos años de seguimiento los pacientes tratados con clodronato tenían mejor estado de desempeño físico y menor dolor relacionado con el mieloma que los tratados con placebo.<sup>27,28</sup>

### Pamidronato

Dos ensayos clínicos-controlados demostraron la eficacia del pamidronato en mieloma múltiple. Brincker y su grupo<sup>29</sup> demostraron una reducción importante en la escala del dolor óseo en pacientes tratados con

pamidronato oral, pero sin diferencias en el número de episodios esqueléticos y la supervivencia. Estos hallazgos se asignaron a la posibilidad de malabsorción del

medicamento administrado por vía oral. En el segundo ensayo clínico los pacientes con enfermedad avanzada se asignaron al azar para recibir placebo o pamidronato endovenoso.<sup>30,31</sup> El número de eventos esqueléticos y el tiempo a su manifestación fue menor en el grupo tratado con pamidronato. Las escalas de dolor y la calidad de vida también fueron favorables en el grupo tratado con pamidronato. Sin embargo, no se observaron diferencias en supervivencia entre ambos grupos.

### Ácido zoledrónico

Berenson y sus colaboradores<sup>32</sup> compararon los efectos del ácido zoledrónico y pamidronato en un estudio fase II. El ácido zoledrónico a la dosis de 2 y 4 mg y pamidronato a la dosis de 90 mg por vía intravenosa fueron capaces de reducir el número de episodios esqueléticos en pacientes con mieloma múltiple, pero el estudio no demostró superioridad del ácido zoledrónico sobre el pamidronato, lo cual fue confirmado también por un par de estudios subsecuentes.<sup>33,34</sup>

### Duración óptima del tratamiento con bifosfonatos

La duración del tratamiento con bifosfonatos aún no se ha definido abiertamente. Debido a las ventajas en cuanto a desempeño físico, calidad de vida y posible supervivencia en un subgrupo de pacientes, la decisión clínica debe tomarse con base en las características individuales de los enfermos, considerando la ventaja paliativa y los efectos adversos de los bifosfonatos. El tiempo de inicio de los bifosfonatos también es controversial. La Sociedad Americana de Oncología sugiere que los pacientes con mieloma, lesiones líticas u osteopenia deben tratarse con bifosfonatos, pero no existe recomendación para los pacientes con plasmocitoma solitario, mieloma quiescente o asintomático sin lesiones líticas demostradas.<sup>35</sup>

De acuerdo con estas recomendaciones, dos estudios recientes han demostrado que la administración profiláctica de pamidronato no mejora la supervivencia libre de progresión, pero disminuye el desarrollo de lesiones esqueléticas en pacientes en estadio I del mieloma múltiple.<sup>36,37</sup>

### Monitorización del tratamiento con bifosfonatos

Los estudios de imagen y densitometría son de valor limitado en la evaluación de la mejoría o el deterioro de

enfermedad ósea por mieloma múltiple. Por lo tanto, los marcadores bioquímicos de recambio óseo han sido empleados en la valoración del tratamiento con bifosfonatos. Se ha descrito una variedad de marcadores de resorción ósea, entre ellos: NTX, C-telopéptido de colágeno tipo I (ICTP/CTX), fosfatasa ácida resistente a tartrato isoforma 5-b, piridolina y desoxipiridolina; también se han empleado marcadores de formación ósea como: 1) bALP, 2) OC y 3) procolágeno tipo I (N o C). Las altas concentraciones de ICTP y NTX se correlacionan con progresión de la enfermedad ósea durante el tratamiento convencional del mieloma múltiple. Uno de los parámetros que se ha descrito con probable valor predictivo de extensión del daño óseo es el TRACP-5b el cual sólo es producido por osteoclastos activados.<sup>38</sup>

### Radioterapia

La radioterapia se indica con frecuencia para el tratamiento del plasmocitoma solitario cuando está demostrada la compresión medular sintomática y las lesiones líticas sintomáticas extensas. Los pacientes con dolor generalizado debido a afectación en múltiples sitios pueden tratarse con una dosis de hemirradiación corporal con 600 a 800 cGy (hemicuerpo inferior). La experiencia de doble hemirradiación corporal en un periodo de seis años ha demostrado reducción del dolor óseo del 95% en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad resistente o en recaída, 20% de ellos incluso son capaces de suspender el tratamiento analgésico con opioides.<sup>39</sup>

### Vertebroplastia

Para el tratamiento de fracturas espinales se introdujo la vertebroplastia percutánea, que consiste en la inyección percutánea de cemento óseo en el cuerpo vertebral, bajo guía fluoroscópica. Los estudios iniciales en pacientes con metástasis, mieloma y compresión osteoporótica han demostrado el cese del dolor en 80% de los casos.<sup>40</sup> La xifoplastia representa una modificación de la vertebroplastia que restaura el cuerpo vertebral a su peso original, estabilizando la pieza y reduciendo el dolor.<sup>41</sup>

### Cirugía

La cirugía es importante en el tratamiento de pacientes seleccionados con mieloma múltiple. Las fracturas de

fémur y húmero requieren cirugía de fijación, seguidas de radioterapia. La descompresión por laminectomía pocas veces es necesaria en pacientes con enfermedad mielomatosa; sin embargo, en casos radorresistentes o de retropulsi3n 3sea se puede necesitar la cirugía.<sup>42</sup>

## CONCLUSI3N

La enfermedad 3sea es un problema importante en el tratamiento de pacientes con mieloma m3ltiple. La administraci3n de clodronato oral, pamidronato o 3cido zoledr3nico por v3a endovenosa es una estrategia de manejo de la enfermedad 3sea por oste3lisis. Sin embargo, existen a3n varios puntos importantes a resolver, entre ellos: el tiempo 3ptimo de tratamiento con bifosfonatos, el tiempo de inicio y el uso de marcadores de recambio en la identificaci3n de grupos de alto riesgo para enfermedad 3sea en mieloma m3ltiple.

## REFERENCIAS

- Kyrtsonis MC, Dedoussis G, Baxevanis C, et al. Serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in patients with multiple myeloma (MM). *Br J Haematol* 1996;92:420-2.
- Van Zaanen HC, Lokhorst HM, Aarden LA, et al. Chimaeric anti-interleukin 6 monoclonal antibodies in the treatment of advanced multiple myeloma: a phase I dose-escalating study. *Br J Haematol* 1998;102:783-90.
- Alsina M, Boyce B, Devlin RD, et al. Development of an *in vivo* model of human multiple myeloma bone disease. *Blood* 1996;87:1495-501.
- Donovan KA, Lacy MQ, Gertz MA, Lust JA. IL-1beta expression in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia* 2002;16:382-5.
- Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, et al. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood* 2004; 103: 2308-15.
- Tjin EP, Derksen PW, Kataoka H, et al. Multiple myeloma cells catalyze hepatocyte growth factor (HGF) activation by secreting the serine protease HGF-activator. *Blood* 2004;104: 2172-5.
- Seidel C, Lenhoff S, Brabrand S, et al. Hepatocyte growth factor in myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2002;119:672-6.
- Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 2000;95:2630-6.
- Standal T, Hjorth-Hansen H, Rasmussen T, et al. Osteopontin is an adhesive factor for myeloma cells and is found in increased levels in plasma from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:174-82.
- Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, et al. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest* 2001;108:1833-41.
- Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, et al. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1 alpha on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood* 2003;102:311-9.
- Terpos E, Politou M, Szydlo R, et al. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;123:10-19.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:3540-5.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001;92:460-70.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315-23.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
- Abe M, Hiura K, Wilde J, et al. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood* 2004;104:2484-91.
- Silvestris F, Cafforio P, Calvani N, Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells. *Br J Haematol* 2004;126:475-86.
- Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483-94.
- Croucher PI, De Hendrik R, Perry MJ, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003;18:482-92.
- Gordon S, Helfrich MH, Sati HI, et al. Pamidronate causes apoptosis of plasma cells *in vivo* in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;119:475-83.
- Daragon A, Humez C, Michot C, et al. Treatment of multiple myeloma with etidronate: results of a multicentre double-blind study. *Eur J Med* 1993;2:449-52.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992;340:1049-52.
- Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:725-9.
- Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
- McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity

- in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100:317-25.
28. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:1035-43.
  29. Brincker H, Westin J, Abildgaard N, et al. Failure of oral pamidronate to reduce skeletal morbidity in multiple myeloma: a double-blind placebo-controlled trial. Danish-Swedish cooperative study group. *Br J Haematol* 1998;101:280-6.
  30. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
  31. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
  32. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
  33. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
  34. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
  35. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
  36. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated multiple myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 1545-48.
  37. Caparrotti G, Catalano L, Feo C, et al. Perspective study on pamidronate in stage I multiple myeloma. *Hematol J* 2003;4:459-60. [letter].
  38. Terpos E, de la Fuente J, Szydlo R, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b: a novel serum marker for monitoring bone disease in multiple myeloma. *Int J Cancer* 2003;106:455-7.
  39. McSweeney EN, Tobias JS, Blackman G, et al. Double hemibody irradiation (DHBI) in the management of relapsed and primary chemoresistant multiple myeloma. *Clin Oncol* 1993;5:378-83.
  40. Peh WC, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, and technique. *Br J Radiol* 2003;76:69-75.
  41. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2382-87.
  42. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl* 2001;72:1-29.