

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.В. Семочкин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин s.semochkin@gmail.com

Иммуномодулирующие препараты (ИМП) леналидомид (CC-5013, Ревлимид®) и помалидомид (CC-4047, Актимид®) — новый класс лекарственных средств, являющихся синтетическими производными талидомида. По сравнению с исходным соединением они обладают более высокой терапевтической активностью и оптимизированным профилем токсических осложнений. В обзоре представлены современные сведения по разносторонним механизмам противоопухолевого действия ИМП применительно к лечению множественной миеломы (ММ). Освещены результаты завершенных и текущих клинических исследований по применению леналидомид в схемах 1-й линии, при рецидивах/рефрактерной ММ, а также в качестве поддерживающей терапии после трансплантационных технологий.

Ключевые слова: иммуномодулирующие препараты, леналидомид, множественная миелома, механизмы действия, лечение

BIOLOGICAL BASIS OF IMMUNOMODULATORY PREPARATIONS USING IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

S.V. Semochkin

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Immunomodulatory preparations (IMP) — lenalidomide (CC-5013, Revlimid®) and pomalidomide (CC-4047, Actimid®) — a new class of the medical products which are thalidomide synthetic derivatives. In comparison with initial compound they possess higher therapeutic activity and the optimized profile of toxic complications. In this review modern data on IMP antitumor activity with reference to multiple myeloma therapy are presented. Results of clinical study of lenalidomide in first-line therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma and as a maintenance therapy after transplantation are shown.

Key words: immunomodulatory preparations, lenalidomide, multiple myeloma, activity mechanisms, therapy

Плазмоклеточная, или множественная, миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина, выявляемого в сыворотке крови и/или в моче (М-протеин), и поражением органов-мишеней или тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литическое поражение костей) [1—3]. Считается, что предшественники клеток ММ происходят из клеток герминальных центров фолликулов лимфатических узлов, а потом мигрируют через кровоток в костный мозг. Опухолевая пролиферация при ММ является следствием клональной экспансии постгерминальных В-клеток, которые, в отличие от нормальных, имеют инвариабельный тип гипермутации генов иммуноглобулинов и которым благодаря способности связываться с антигенами удалось избежать апоптоза вследствие природного отбора в герминальных центрах [2]. ММ составляет от 10 до 20% опухолей системы крови в разных этнических группах людей [4]. По официальным статистическим данным,

в России в 2006 г. ММ впервые была выявлена у 2,3 тыс. пациентов, а умерло от данной патологии 1,7 тыс. [5]. В Европе в 2004 г. было зарегистрировано 28,7 тыс. новых случаев ММ, а умерло 19,2 тыс. человек [6].

Исторически при использовании «классической» химиотерапии, традиционно включающей алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфан), антрациклины и глюкокортикостероиды, медиана общей выживаемости (ОВ) при ММ составляла около 3—4 лет, а полные ремиссии (ПР) были крайне редки [7, 8]. Применение высокодозной терапии (ВДТ) с последующим проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) продлевает медиану ОВ в среднем до 4—5 лет [9, 10]. В настоящее время ММ остается неизлечимым заболеванием вследствие развития в конечном итоге у больных резистентности ко всем видам известной терапии, что определяет необходимость поиска новых подходов.

История создания иммуномодулирующих препаратов

Талидомид был синтезирован из глютаминовой кислоты в Германии в 1954 г. и применялся

в качестве седативного и антиэметического средства для коррекции утренней тошноты в первом триместре беременности. Препарат активно использовался в период с 1959 по 1961 г., но вскоре был запрещен к применению, поскольку появились многочисленные сообщения о внутриутробной гибели плода и врожденных уродствах (недоразвитие конечностей, микрофтальмия), связанных с его приемом [11]. Точные механизмы, объясняющие тератогенные свойства талидомида, не определены, предполагается, что препарат может блокировать ангиогенез во время формирования конечностей и вызывать апоптоз эмбриональных клеток [12, 13].

Повторно талидомид привлек внимание после обнаружения в 1965 г. мощного противовоспалительного эффекта при лепроматозной форме лепры. Лепромы — диффузная гранулематозная реакция, которая является вариантом хронического воспаления и характеризуется образованием компактных скоплений моноцитов, макрофагов и производных этих клеток, возникающая вследствие незавершенного фагоцитоза и призванная ограничить собой область поражения. В течение нескольких недель приема талидомида у больных, которые получали препарат с седативной целью, отмечалась полная регрессия гранулематозной ткани [14]. В основе этого эффекта заложены модулирование активности Т-клеток и уменьшение продукции провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [15, 16]. Интерес к талидомиду в качестве противомиеломного средства возник после обнаружения антиангиогенного эффекта, блокирующего один из важных механизмов патогенеза ММ [17]. Клиническое применение талидомида ограничивается вследствие возникновения ряда значимых побочных эффектов: запоры (35—59%), седативный эффект (34—43%), слабость (29—48%) и периферическая полинейропатия (12—28% случаев) [18]. При использовании комбинации талидомида с дексаметазоном высока частота развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболических осложнений — 12—26% [19].

Естественным развитием данного направления клинической фармакологии стало создание новых терапевтических молекул, эффективных при лечении ММ. Иммуномодулирующие препараты (ИМП, Immunomodulatory Drugs — ImiDs®) леналидомид (CC-5013, Ревлимид®) и помалидомид (CC-4047, Актимид®) — новый класс лекарственных средств, являющихся синтетическими производными талидомида. По сравнению с исходным соединением они обладают более высокой терапевтической активностью и оптимизированным профилем токсических осложнений. Структурные и биологические различия трех препаратов представлены в табл. 1.

29 июня 2006 г. Министерство по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (Food and Drug Administration — FDA) на основании результатов 2 параллельных исследований III фазы (ММ-009 — США, Канада; ММ-100 — Европа, Израиль и Австралия) одобрило применение комбинации леналидомида с дексаметазоном во 2-й линии лечения пациентов с ММ. В июне 2007 г. Европейское медицинское агентство приняло аналогичное решение. 25 сентября 2008 г. компания «Celgene» была удостоена премии Галена, а леналидомид признан фармацевтическим препаратом года (<http://www.prix-galien-usa.com>). В мае 2009 г. леналидомид был зарегистрирован в России с такими же показаниями. Помалидомид проходит стадию клинических исследований I—II фазы [20].

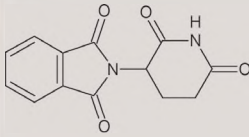
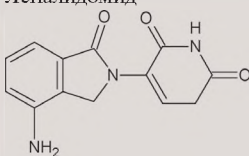
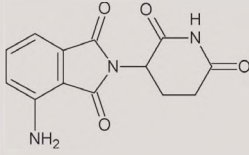
Механизм действия леналидомида при ММ

Сложные взаимоотношения опухолевых клеток с белками экстраклеточного матрикса и стромальными клетками костного мозга, дендритическими клетками, остеобластами, остеокластами и эндотелиальными клетками лежат в основе патогенеза ММ и формирования лекарственной резистентности. Клетки микроокружения не только физически взаимодействуют с клетками ММ, но также секретируют такие цитокины, как ИЛ-6, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), фактор роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) и ФНО- α , которые являются для клеток ММ либо факторами роста, либо блокирующими апоптоз сигнальными молекулами [21, 22]. Противоопухолевая активность леналидомида связана как с непосредственной цитотоксичностью, так и с опосредованным через иммунную систему воздействием на опухоль.

Иммунная система включает в себя компоненты клеточного (макрофаги, дендритические клетки, клетки — натуральные киллеры — НК, Т- и В-клетки) и гуморального (антитела, цитокины) иммунитета. Иммунная система может предотвращать развитие опухолей посредством подавления инфекций, вызванных онкогенными вирусами, изменения воспалительной реакции, способствующей развитию опухоли, и непосредственно с помощью механизмов иммунологического надзора идентифицировать и элиминировать трансформированные клетки до того, как они успели стать причиной возникновения опухоли [23, 24]. Леналидомид модулирует различные компоненты иммунной системы, в том числе изменение продукции цитокинов, ко-стимуляцию Т-клеток и усиление НК-клеточной цитотоксичности. Иммуномодулирующие возможности леналидомида объясняют его клиническую эффективность при лечении ММ, ХЛЛ и МДС, в патогенезе которых существенная роль отводится нарушениям иммунной системы [25].

Основные механизмы действия леналидомида при лечении ММ обобщены в табл. 2.

Таблица 1. Структурные, биологические и клинические различия ИМП

Препарат	химическая формула	молекулярная масса	структурные особенности	иммунологическая активность	цитокиновая активность	клинические показания	побочные эффекты	тератогенность
Талидомид 	$C_{13}H_{10}N_2O_4$	258,2	2 кислородные группы во 2-й и 9-й позициях фталиоилового кольца	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку ИЛ-2 и ИФН- γ , усиливает NK-клеточную цитотоксичность	Подавляет продукцию ФНО- α и ИЛ-6	Лепра, ММ, ТА исследуется при РПЖ, глиобластомах, НХЛ, арахноидитах, синдроме Бехчета, болезни Крона	Запоры (32—42%) ¹ , седативный эффект (22—31%) ¹ , периферическая полинейропатия (23—32%) ¹ , депрессия (7—14%) ¹ , тромбозы эмболические осложнения (3—8%) ^{1,2}	Известна
Леналидомид 	$C_{13}H_{13}N_2O_3$	259,3	Дополнительная аминогруппа в 4-м положении, отсутствие кислородной группы во 2-й позиции фталиоилового кольца	Подобен талидомиду, в 100—1000 раз активнее стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку ИЛ-2 и ИФН- γ по сравнению с предшественником	Подобен талидомиду, в 50 000 раз активнее подавляет секрецию ФНО- α по сравнению с предшественником	ММ, 5q- МДС. Обнаружена ТА при ОЛЛ, ХЛЛ, рецидивах и рефрактерной лимфоме Ходжкина, НХЛ, немелкоклеточном раке легких, меланоме, раке почки, яичников и AL-амилоидозе	Нейтропения (30—41%) ³ , тромбоцитопения (11—15%) ³ , анемия (9—13%) ³ , фебрильная нейтропения (3,4%) ³ , астения (3—6%) ³ , усталость (6%) ³ , инфекции (10—21%) ³ , мышечная слабость (4—7%) ³ , тромбозы глубоких вен (4—12%) ^{3,4} , тромбоз эмболические осложнения (11—15%) ^{3,4}	Не доказана
Помалидомид 	$C_{13}H_{11}N_2O_4$	259,3	Дополнительная аминогруппа в 4-м положении фталиоилового кольца	Подобен леналидомиду, дополнительно обнаружена способность активировать транскрипционный фактор T-bet, с помощью которого Т-хелперы 2-го типа могут превращаться <i>in vitro</i> в эффекторные клетки, подобные Т-хелперам 1-го типа, продуцирующим ИЛ-2 и ИФН- α	Такая же, как у леналидомид	Исследуется при ММ, серповидноклеточной анемии, МДС, ХЛЛ, НХЛ, ОЛЛ, идиопатическом миелофиброзе, колоректальном раке	Нейтропения (32%) ⁵ , анемия (5%) ⁵ , тромбоцитопения (3%) ⁵ , тромбозы и тромбоэмболии (1,6%) ⁵	Доказана

Примечание. ¹ — все степени токсичности комбинации талидомид — дексаметазон, повлекшие перерывы в терапии или ее отмену;

² — на фоне профилактики тромботических осложнений; ³ — III—IV степень токсичности для комбинации леналидомид — высокие дозы дексаметазона (ВДД) по данным исследований ММ-009 и ММ-010; ⁴ — без профилактики тромботических осложнений; ⁵ — токсичность III—IV степени для комбинации помалидомид — низкие дозы дексаметазона (НДД). ИЛ-2 — интерлейкин-2, ИФН- γ — интерферон- γ , NK — natural Killer — клетки-киллеры, ТА — терапевтическая активность, РПЖ — рак предстательной железы, НХЛ — неходжкинские лимфомы, МДС — миелодиспластический синдром, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз.

Таблица 2. Механизмы действия леналидомид при лечении ММ

Механизм	Биологический эффект	Результат	Ссылки
Изменение продукции цитокинов	Подавляет продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, стимулирует выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10	Снятие блока апоптоза с клеток ММ и угнетение их пролиферации	25, 27
Активация Т-лимфоцитов	Повышает опосредованную через ТКР передачу сигналов через ко-стимулирующий механизм В7 — CD28, в результате усиливается цитокиновый ответ Т-хелперов 1-го типа, что проявляется повышенной секрецией ИЛ-2 и ИФН- γ	Стимуляция клональной пролиферации Т-лимфоцитов и активация NK-клеток	34—40
Повышение NK-клеточной активности	Активация Т-клеток, гиперэкспрессия ФРИФН-8, повышение секреции ИЛ-2 и ИФН- γ	Опосредованное NK-клетками уничтожение опухолевых клеток	45—48
Прямое противоопухолевое действие	Повышает активность ингибитора ЦЗК p21 ^{WAF-1} . Запускает активацию каспазы-8, повышает чувствительность клеток ММ для Fas-опосредованного апоптоза, угнетает активность транскрипционного фактора NF- κ B и клеточного ингибитора апоптотического протеина-2. Блокирует стимулирующий эффект ИФР-1 на активность NF- κ B	Блок клеточного цикла в фазе G ₁ , торможение пролиферации и апоптоз опухолевых клеток	34, 49—51
Воздействие на клетки микроокружения	Тормозит активность интегрин α V β 3, уменьшает уровень катепсина К, поверхностных молекул адгезии ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и E-селектина. Непосредственно снижает число остеокластов	Ингибирование адгезии опухолевых клеток к клеткам стромы костного мозга. Торможение остеокластогенеза	52—54
Антиангиогенная активность	Снижает активность проангиогенных цитокинов, таких как ФРСЭ	Блокирование неопангиогенеза	57, 58

Примечание. ТКР — Т-клеточные рецепторы, ФРИФН-8 — фактор, регулирующий ИФН-8, ЦЗК — циклинозависимая киназа.

Изменение продукции цитокинов

Цитокины — биологически активные вещества белковой природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме [26]. Избыточная продукция таких цитокинов, как ФНО- α и ИЛ-6, играет чрезвычайно важную роль в патогенезе ММ. Леналидомид подавляет продукцию клетками стромы костного мозга и мононуклеарами периферической крови таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, одновременно стимулирует продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [27].

ФНО- α — мультифункциональный цитокин, регулирующий такие важные биологические процессы, как апоптоз, клеточный рост и воспаление [28]. Цитокин был выделен в 1975 г. из сыворотки мышей, которым вводили бактериальный эндотоксин, и привлек внимание своей способностью индуцировать геморрагический некроз экспериментальных опухолей [29]. Клетками, в основном продуцирующими ФНО- α , являются активированные макрофаги, отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов и NK-клетки [30]. ИЛ-6 — растворимый гликопротеин, синтез которого осуществляется мононуклеарами периферической крови, фибробластами, эндотелиальными, мезангиальными и рядом других клеток. Продукция ИЛ-6 запускается по времени позже ФНО- α и угнетает образование последнего, таким образом завершая развитие воспалительной реакции. ИЛ-6 ингибирует апоптоз клеток ММ и способствует их пролиферации, полипотентно воздействуя на иммунную систему через стимуля-

цию пролиферации и дифференцировки В-клеток, образование антител, ко-стимуляцию Т-лимфоцитов, регулирование продукции колониестимулирующих факторов (КСФ) и защищая от апоптоза фагоцитирующие клетки [31].

Леналидомид угнетает продукцию ФНО- α и ИЛ-6 как непосредственно, так и опосредованно через ингибирование миеломных клеток и их взаимодействие со стромальными клетками костного мозга [27]. Механизм снижения леналидомидом активности ФНО- α не ясен, но, возможно, он схож с таковым талидомида, который увеличивает деградацию м-РНК ФНО- α [16]. Леналидомид подавляет секрецию ФНО- α в 50 тыс. раз сильнее своего предшественника талидомида [25]. Таким образом, снижение активности ИЛ-6 и ФНО- α является одним из механизмов действия ИМП при ММ (рис. 1).

Активация Т-лимфоцитов

Т-клетки — важный эффекторный элемент иммунной системы. Иммунное воспаление, управляемое активными Т-лимфоцитами, — это наиболее «энергичное» воспаление по сравнению с другими вариантами, и такое воспаление нельзя «направлять» на ложные мишени, иначе организм будет не селективно элиминировать инфекционные агенты, а страдать от неоправданно разлитого повреждения собственных тканей [32]. Вполне естественно, что активация Т-лимфоцитов находится под довольно сложным контролем (рис. 2). Данный процесс инициируется в результате непосредственного взаимодействия между ТКР наивных Т-лим-

фоцитов и белковых фрагментов (антиген), расположенных на поверхности АПК с помощью системы ГКГС. Последствия указанного взаимодействия в чистом виде не столь значимы при отсутствии дополнительных событий. Для эффективной активации Т-лимфоцитов необходимо взаимодействие между дополнительными мембранными белками, такими как CD28 на поверхности Т-лимфоцитов и B7 на АПК (ко-стимулирующий сигнал) [33].

Леналидомид способен повышать опосредованную через ТКР передачу сигналов, как при наличии, так и при отсутствии вторичных сигналов, что способствует усилению иммунного ответа [34]. Действие леналидомида на Т-клетки происходит через ко-стимулирующий механизм B7-CD28 [35]. Ко-стимуляция Т-клеток леналидомидом приводит к усилению цитокинового ответа Т-хелперами 1-го типа, что проявляется повышенной секрецией ряда цитокинов, в частности ИЛ-2 и ИФН- γ), которые стимулируют соответствующую клональную пролиферацию Т-лимфоцитов и активацию NK-клеток [36]. ИМП способны стимулировать как цитотоксические CD8⁺, так и хелперные CD4⁺-Т-клетки. Доказана активация Т-хелперов 1-го типа в ответ на вакцинацию опухолевыми клетками в экспериментальных моделях на животных [37]. Недавно было показано, что антипролиферативная активность леналидомида коррелирует с индуцированной им гиперэкспрессией ФРИФН-8, но не зависит от состояния ФРИФН-4 [38]. ФРИФН-4 и ФРИФН-8 являются семейством факторов транскрипции, которые могут стимулировать или подавлять данный процесс, таким путем регулируя разные стадии дифференцировки В- и Т-лимфоцитов, дендритических клеток и макрофагов микроокружения [39]. ФРИФН-8 участвует в индукции большого числа генов, ответственных за синтез ИФН [40]. Таким образом, ИМП могут изменять секрецию отдельных цитокинов на уровне факторов транскрипции.

Повышение NK-клеточной активности

NK являются особой популяцией лимфоцитов, играющих важную роль в развитии врожденного иммунитета [41]. Впервые они были выделены из смеси лимфоцитов в 1971 г. и названы этим термином за способность убивать опухолевые клетки [42]. NK-клетки характеризуются как

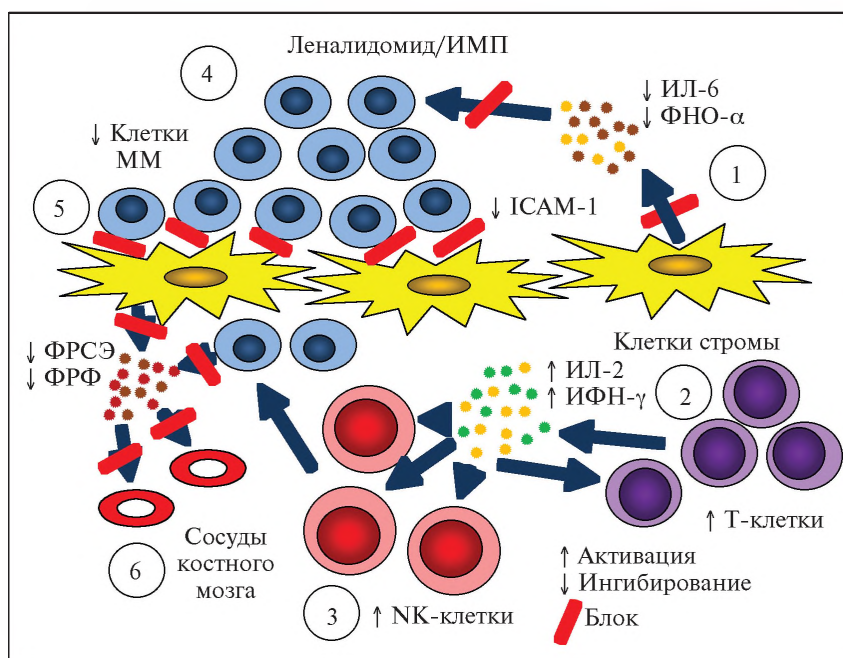


Рис. 1. Иммунологическая активность леналидомида: 1) угнетение продукции ИЛ-6, ФНО- α и других провоспалительных цитокинов; 2) ко-стимуляция Т-клеток, усиление синтеза ИЛ-2 и ИФН- γ ; 3) повышение NK-клеточной противоопухолевой цитотоксичности; 4) прямое ингибирование клеток ММ; 5) воздействие на клетки стромы костного мозга; 6) антиангиогенный эффект. ФРФ — фактор роста фибробластов; ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule 1) — молекула клеточной адгезии

CD56⁺CD3⁻-лимфоциты, часто имеющие характерную гранулярную морфологию [43]. В отличие от Т- и В-клеток NK-клетки не имеют селективных рецепторов для конкретного антигена и, соответственно, неспособны к антигенспецифическому ответу. Такие особенности обусловлены местом NK-клеток в пределах врожденного иммунитета. NK-клетки распознают цель посредством выявления множества поверхностных рецепторов, которые запускают активирующие или ингибирующие сигнальные цепи. Эти рецепторы достаточно неравномерно представлены на NK-клетках, поэтому такая гетерогенная экспрессия создает широкий репертуар NK-клеточных клонов с разными возможностями обнаружения целей. Таким образом, в отличие от Т- и В-клеток разнообразие NK-клеток не является результатом реаранжировки одного рецептора, а возникает сразу в виде множества рецепторов к антигенам инфекционных агентов [44].

NK-клеточная цитотоксичность модулируется с помощью большого числа активирующих и ингибирующих рецепторов, которые поддерживают баланс между толерантностью к собственным тканям и обеспечением защиты против инфекционных агентов и опухолевой трансформации [45]. Активация NK-клеток может сопровождаться дегрануляцией и высвобождением ряда цитокинов: ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и гранулоцитарно-макрофагального КСФ [46].

Большинство исследователей полагают, что противоопухолевая активность ИМП при гемобластозах связана с модуляцией функций НК-клеток. Роль НК-клеточной цитотоксичности в отношении клеток ММ у больных в процессе терапии талидомидом подтверждается наблюдением, показывающим, что уничтожение клеток не ограничивается ГКГС, кроме того, деплеция CD56⁺-клеток *in vitro* увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток [47]. В процессе терапии талидомидом зарегистрировано увеличение числа НК-клеток и продукции ИЛ-2. При культивировании клеточных линий ММ и мононуклеаров периферической крови в присутствии талидомида зарегистрировано увеличение числа CD56⁺-клеток в 1,2—1,3 раза. Почему под воздействием ИМП растет количество НК-клеток и повышается их цитотоксичность — не совсем ясно. Эффект может опосредоваться через отдельные цитокины, в частности ИЛ-2, который продуцируют Т-клетки. Установлено, что при культивировании Т-клеток в присутствии моноклональных антител против рецептора ИЛ-2 происходит блокирование НК-клеточной цитотоксичности. Кроме того, подтвержден обратный факт, который заключается в том, что ИМП не могут на-

прямую приводить к активации НК-клеток, что доказывается отсутствием в этих клетках возможности фосфорилирования сигнальных молекул ERK/p38MAPK/Akt/PKC [48].

Прямое противоопухолевое действие

В исследованиях *in vitro* леналидомид обладал антипролиферативной активностью в отношении клеток МДС и ММ при отсутствии в культуре иммунных клеток-эффекторов [34]. На двух клеточных линиях ММ было продемонстрировано, что леналидомид и помалидомид повышают активность ингибитора ЦЗК p21^{WAF-1}, являющейся ключевым регулятором клеточного цикла. Данное событие сопровождалось наличием дозозависимого блока клеточного цикла в фазе G1 и торможением пролиферации опухолевых клеток [49].

В ранних исследованиях было показано, что ИМП вызывают апоптоз клеточных линий ММ [50]. Проапоптотическое действие в данном случае является опосредованным. Талидомид и его структурные аналоги запускают активацию каспазы-8, повышают чувствительность клеток ММ для Fas-опосредованного апоптоза, а также угнетают активность транскрипционного фактора NF-κB и клеточного ингибитора апоптотического протеина-2. Кроме того, ИМП блокируют стимулирующее влияние ИФР-1 на активность NF-κB и потенцируют активность TRAIL/Apo2L, дексаметазона и ингибитора протеосомной помпы бортезомиба [51].

С практической точки зрения интересно, что леналидомид оказывает совершенно противоположный эффект на рост нормальных клеток-предшественников. Культивирование CD34⁺-клеток-предшественников, выделенных из пуповинной крови, в присутствии в среде леналидомида сопровождается дозозависимым увеличением числа CD34⁺-клеток [49].

Влияние на микроокружение клеток ММ

Одним из механизмов противоопухолевого действия ИМП является воздействие на клетки опухолевого микроокружения. Взаимодействие клеток ММ со стромальными клетками в костном мозге играет ключевую роль в процессах опухолевой адгезии, неоангиогенеза, нарушения баланса между остеобластами и остеокластами [52]. Клетки ММ продуцируют выработку цитокинов, стимулирующих активность остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани и последующему разрушению костей скелета. Остеокласты же в свою очередь секретируют факторы роста для клеток ММ [53]. ИМП останавливают развитие деструкции костной ткани. Леналидомид напрямую снижает число остеокластов, что было экспериментально зарегистрировано по количеству клеток, окрашиваемых с помощью тартрат-резистентной кислой фосфатазы; тормозит активность интегрин αVβ3, молекулы адгезии, необходимой для активации остео-

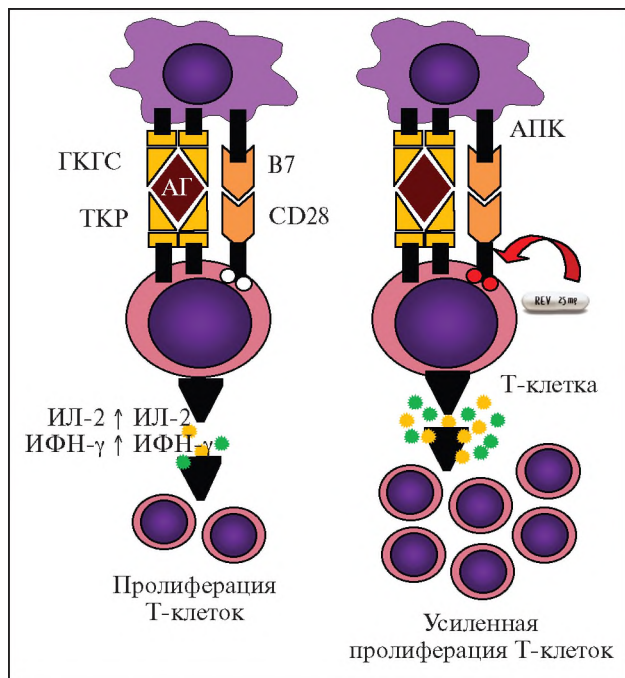


Рис. 2. Механизм ко-стимуляции Т-клеток леналидомидом. Взаимодействие между рецептором B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) и CD28 на Т-лимфоците (ко-стимулирующий путь) требуется для активации Т-клетки. Леналидомид индуцирует фосфорилирование тирозина рецептора CD28 путем запуска внутриклеточной передачи активационного сигнала в Т-клетках. Конечным эффектом ко-стимуляции являются гиперсекреция таких цитокинов, как ИЛ-2 и ИФН-γ, и усиленная клonalная пролиферация соответствующих Т-клеток. ГЛГС — главный комплекс гистосовместимости; ТКР — Т-клеточный рецептор; АГ — антиген

кластов, и понижает уровень катепсина К, главной цистеин-протеазы, экспрессируемой остеокластами и необходимой для разрушения матрикса в процессе костной резорбции [33]. Также известно, что ИМП уменьшают число поверхностных молекул адгезии ICAM-1 (CD54), VCAM-1 (CD106) и E-селектина, тем самым ингибируя адгезию клеток ММ к клеткам стромы костного мозга [54]. Таким образом, ИМП вмешиваются в механизмы взаимодействия остеокластов, клеток ММ и стромы костного мозга, тормозя остеокластогенез.

Антиангиогенная активность

Для роста первичных и метастатических опухолей требуется развитие новых кровеносных сосудов. Опухоль способна стимулировать образование новых сосудов из уже существующих капилляров исходной ткани хозяина (неоангиогенез). Для образования кровеносных сосудов во время эмбриогенеза, репарации поврежденных тканей и развития опухолей требуется наличие ФРСЭ и соответствующих рецепторов на клетках таргетной ткани. Эндотелиальные клетки опухолевой ткани более зависимы от ФРСЭ, чем таковые нормальных сосудов [55]. В ранних исследованиях было показано, что талидомид блокирует неоангиогенез в роговице кроликов в экспериментальных моделях по индукции васкуляризации с помощью ФРФ [56]. Талидомид и его новые структурные аналоги снижают активность таких ангиогенных факторов, как ФРСЭ и ИЛ-6, что приводит к угнетению неоангиогенеза и является одним из механизмов действия данной фармакологической группы лекарственных средств при ММ [57]. Ряд авторов предполагают, что анти-

ангиогенная активность леналидомида зависит в первую очередь от его иммунорегуляторных свойств и является, таким образом, опосредованной [55, 58].

Клинические данные по применению леналидомида Лечение рецидивов и первично рефрактерной ММ

По результатам исследований I и II фазы, проведенных у рефрактерных пациентов с ММ, для дальнейших проектов был выбран режим циклического применения леналидомида в дозе 25 мг/сут на протяжении 21 дня с последующим 7-дневным перерывом [59, 60]. Оказалось, что монотерапия леналидомидом позволяет получить ответ у 17–29% пациентов с рецидивами и первично рефрактерной ММ. На терапию леналидомидом отвечали даже больные с известной резистентностью к талидомиду. Высокая частота ответов зарегистрирована у больных с рецидивами, развившимися после терапии бортезомибом, причем частоту ответов увеличивало добавление в схему лечения дексаметазона.

В соответствии с полученными в 2003 г. первоначальными данными было инициировано проведение 2 мощных параллельных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований III фазы (ММ-009 и ММ-010), цель которых заключалась в сравнении эффективности 2 режимов: леналидомид — ВДД против плацебо — ВДД у пациентов с ММ, ранее получавших терапию [61, 62]. Критерием исключения был предшествующий анамнез рефрактерности к ВДД. В исследования вошли более 700 пациентов (табл. 3). Преимущества комбинации ленали-

Таблица 3. Результаты основных исследований использования леналидомидсодержащих режимов для лечения ММ

Исследование	Режим терапии	Число больных	ПО, %	ООР, %	ВДП, ВСП, БСВ	ОВ	Ссылки
ММ-009 (рефр./реп.)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	341	13,6 пр. 0,6**	59,1 пр. 23,9**	Медиана ВСП, мес: 11,3 пр. 4,7**	Медиана, мес: н.д. пр. 29,6**	61
ММ-010 (рефр./реп.)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	351	15 пр. 3,4**	59,4 пр. 21,1**	Медиана ВСП, мес: 11,1 пр. 4,7**	Медиана, мес: 29,6 пр. 20,2**	62
ММ-009, ММ-010 (рефр./реп.)	Лен. — ВДД (субанализ): число линий предшествующей терапии: 1 пр. ≥ 2	133 220	20,3 пр. 11,8*	66,9 пр. 56,8	Медиана ВСП, мес: 17,1 пр. 10,6*	Медиана, мес: 42 пр. 35,8*	63
Клиника Мейо (1-я)	Лен. — дексаметазон пр. тал. — дексаметазон (неранд.)	288 183	13,6 пр. 3,3**	80,3 пр. 61,2**	Медиана ВСП, мес: 27,4 пр. 17,2*	Медиана, мес: н.д. пр. 57,2*	67
SWOG S0232 (1-я)	Лен. — ВДД пр. плацебо — ВДД	100 98	22,1 пр. 3,8**	85,3 пр. 51,3**	1-летняя ВСП, %: 77 пр. 55*	1-летняя, %: 93 пр. 91	68
ECOG (1-я)	Лен. — ВДД пр. Лен. — НДД	223 222	—	79 пр. 68*	—	1-летняя, %: 87 пр. 97**	69
GINEMA (1-я; > 65 лет)	MPR	54	23,8	81	1-летняя БСВ, %: 92	1-летняя, %: 100	70

Примечание. Рефр./реп. — рефрактерная ММ или рецидивы, 1-я — 1-я линия терапии; Лен. — леналидомид, Тал. — талидомид, ВДД — высокие дозы дексаметазона, MPR — мелфалан, преднизолон, леналидомид; ООР — общая ответная реакция, т.е. все ответы, начиная с частичного и выше, ПО — полный ответ, ВДП — время до прогрессирования, ВСП — выживаемость, свободная от прогрессирования, БСВ — бессобытийная выживаемость; пр. — против; н.д. — не достигнута; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

домид — ВДД над плацебо — ВДД оказались в высшей степени убедительными: общая частота всех ответов, или ООР, составила 59,1% (ММ-009) и 59,4% (ММ-010) против 23,9 и 21,1% соответственно ($p < 0,001$ для обоих исследований); медиана ВДП — 11,3 и 11,1 мес против 4,7 и 4,7 мес ($p < 0,001$ в обоих исследованиях) и медиана ОВ — не достигнута в ММ-009 и равнялась 29,6 мес в ММ-010 против 20,6 и 20,2 мес соответственно ($p < 0,001$ для обоих исследований). Использование комбинации леналидомид — ВДД было эффективным у пациентов, которым ранее проводили ВДТ (ООР 63% против 55%, $p = 0,128$; ПО 13% против 16%, $p = 0,483$), пролеченных схемами с включением бортезомиба (ООР 76% против 82% — для не леченных бортезомибом больных), а также получавших талидомид (ООР — 43% для резистентных к талидомиду случаев и 63% — для чувствительных, $p < 0,05$) [58, 59]. Применение комбинации леналидомид — ВДД значительно эффективнее при первом, нежели при последующих рецидивах: медиана ОВ 42 мес против 35,8 мес ($p = 0,041$) [60]. Результаты терапии леналидомидом пациентов с хорошо известными в качестве факторов плохого прогноза цитогенетическими нарушениями $del(13q)$ и $t(4;14)$ не отличались от таковых при отсутствии указанных поломок: медиана ОВ 14,7 мес против 24,5 мес ($p > 0,05$) и 23,7 мес против 16,1 мес ($p > 0,05$) соответственно [61].

В настоящее время для лечения рецидивов и рефрактерной ММ активно тестируются комбинации леналидомид с другими химиопрепаратами, в частности бортезомибом и липосомальным доксорубицином [65, 66]. Тем не менее данных, накопленных по эффективности и токсичности предлагаемых режимов, пока недостаточно для обсуждения практических рекомендаций.

Использование леналидомид в 1-й линии терапии ММ

Высокая активность применения комбинации леналидомид и дексаметазона в лечении рецидивов и рефрактерной ММ стала основанием для проведения соответствующих исследований в отношении 1-й линии терапии.

В ретроспективном исследовании клиники Мейо выполнено сравнение эффективности леналидомид и талидомид в 1-й линии терапии ММ в комбинации с дексаметазоном [67]. Пациенты получали либо талидомид в дозе от 100 до 400 мг/сут ($n = 183$) с 1-го по 21-й день, либо леналидомид — 25 мг/сут ($n = 288$) с 1-го по 21-й день в виде 28-дневных циклов. Для одних пациентов ИМП комбинировали с ВДД, для других — с НДД. Для анализа были выделены 2 группы по 72 «пары» пациентов, идентичных по возрасту, полу и трансплантационному статусу. Продемонстрировано преимущество комбинации леналидо-

мид — дексаметазон над сочетанием талидомид — дексаметазон: ООР 80,3% против 61,2% ($p < 0,001$), ПО 13,6% против 3,3% ($p < 0,001$), медиана ВДП 27,4 мес против 17,2 мес ($p = 0,019$) и медиана ОВ 26,7 мес против 17,1 мес ($p = 0,036$). Наиболее часто встречающейся токсичностью III—IV степени в группе леналидомид была нейтропения (14% против 0,6%, $p < 0,001$), в то время как в группе талидомид доминировали тромбозомболические осложнения (15,3% против 9,2%, $p = 0,058$) и периферическая полинейропатия (10,4% против 0,9%, $p < 0,001$). Таким образом, большая активность леналидомид не сопровождалась какой-либо непредсказуемой токсичностью.

Рандомизированное исследование III фазы, проведенное Юго-Западной онкологической группой (SWOG, США), было построено по аналогии с исследованиями ММ-009 и ММ-010, но для 1-й линии терапии ММ. В работе также показано преимущество комбинации леналидомид — ВДД над ВДД [68]. В продолжение этой темы принципиально важным представляется исследование III фазы, выполненное Восточной кооперированной онкологической группой (ECOG, США), по сравнению эффективности комбинации леналидомид с ВДД (дексаметазон 40 мг в 1—4, 9—12 и 17—20-й дни) против НДД (40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни) у первичных больных ММ [69]. Было рандомизировано 445 пациентов. После проведения им 4 циклов терапии пациенты могли прервать участие в исследовании, чтобы получить ВДТ с АТГСК, или продолжать его вплоть до момента прогрессирования. Несмотря на то что частота ответов была ниже в рукаве НДД (ПО + очень хороший частичный ответ — ОХЧО после 4 циклов — 68% против 79%, $p = 0,0008$), 1-летняя ОВ оказалась лучше (96% против 87%, $p = 0,0002$), что свидетельствовало о большей токсической безопасности НДД. В рукаве ВДД у 117 (52%) больных имела место токсичность III—IV степени по сравнению с 76 (35%) пациентами, получавшими НДД ($p = 0,0001$). Наиболее распространенными побочными эффектами III—IV степени были тромбозы глубоких вен (26% против 12%, $p = 0,0003$), инфекционные осложнения, в том числе пневмония (16% против 9%, $p = 0,04$) и слабость (15% против 9%, $p = 0,08$). Исследователи сделали вывод о преимуществе применения комбинации леналидомид — НДД в 1-й линии терапии ММ, а использование рукава леналидомид — ВДД было досрочно остановлено.

Для пожилых пациентов (старше 65 лет) в 1-й линии терапии по данным исследований I—II фазы представляется обнадеживающей комбинация леналидомид и «классической» схемы химиотерапии МР (мелфалан + преднизолон): ООР — 81%, в том числе ОХЧО — 48% и ПО — 24%; 1-летняя БСВ и ОВ — 92 и 100% соответственно [70].

Применение леналидомида в поддерживающей терапии ММ

С учетом традиционной значимости ВДТ с АТГСК в лечении ММ большой интерес представляют работы по использованию леналидомида в режиме поддерживающей терапии, призванной удлинить ВДП после трансплантации. Французские исследователи включили 614 первичных пациентов с ММ в возрасте до 65 лет в исследование IFM 2005 02 [71]. После индукции с проведением последующей однократной или двойной АТГСК больных рандомизировали получать консолидационную (2 цикла — 25 мг с 1-го по 21-й день) и поддерживающую (10—15 мг с 1-го по 21-й день) терапию леналидомидом или плацебо вплоть до момента возникновения рецидива. Показано, что консолидация леналидомидом улучшает качество ответов, достигнутых после осуществления АТГСК, повышает частоту получения ПР и ПО ($p=0,0005$). Сходные цели преследовались в американском проекте CALGB 100104 [72]. По обеим работам отдаленные результаты пока являются недоступными и медиана ВДП не достигнута.

Вместе с тем результаты применения леналидомида в 1-й линии терапии были настолько позитивными, что послужили основанием для проведения международного проспективного рандомизи-

рованного исследования, призванного сравнить «лучшую лекарственную терапию» с «лучшим трансплантационным подходом» [73]. В данное исследование были включены 402 пациента с первичной ММ моложе 65 лет. В качестве индукции все больные получили 4 цикла леналидомид — НДД. На этапе консолидации пациентов рандомизировали либо на получение 6 циклов МРР (рукав МРР, $n=202$): мелфалан (0,18 мг/кг в 1—4-й день), преднизолон (2 мг/кг в 1—4-й день) и леналидомид (10 мг с 1-го по 21-й день) либо кондиционирование мелфаланом в суммарной дозе 200 мг/м² с последующим проведением АТГСК (рукав MEL200, $n=200$). Однолетняя выживаемость, свободная от прогрессии, составила 96% для МРР против 94% для MEL200 ($p=0,92$), ОВ — 98 и 99% соответственно ($p=0,94$). В случае если при больших сроках наблюдения подобная тенденция сохранится, возможно, будет подвергнута сомнению сама целесообразность применения АТГСК в качестве стандартной опции для больных ММ.

Таким образом, ИМП представляют собой новый класс лекарственных средств, использующихся в терапии ММ, обладающих оригинальным спектром противоопухолевых эффектов и принципиально меняющих наши представления о возможностях лечения данной патологии.

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Антипова Л.Г. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы). Тер арх 1977;49(8):76—85.
2. McKenna R.W., Kyle R.A., Kuehl W.M. et al. Plasma cell neoplasms. In: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. (eds.) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008. p. 200—13.
3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749—57.
4. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst 2001;93:824—42.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19 (2, прил. 1).
6. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005;16:481—8.
7. Gregory W.M., Richards M.A., Malpas J.S. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol 1992;10(2):334—42.
8. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А. Эффективность некоторых программ полихимиотерапии при лечении больных множественной миеломой. Тер арх 1998;70(7):46—9.
9. Femand J.P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998;92(9):3131—6.
10. Менделеева Л.П., Покровская О.С., Грибанова Е.О. и др. Высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией у пожилых больных с множественной миеломой. Клини геронтолог 2007;13(4):20—4.
11. Newman C.G. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. Clin Perinatol 1986;13(3):555—73.
12. Therapontos C., Erskine L., Gardner E.R. et al. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(21):8573—8.
13. Knobloch J., Schmitz I., Gbzt K. et al. Thalidomide induces limb anomalies by PTEN stabilization, Akt suppression, and stimulation of caspase-dependent cell death. Mol Cell Biol 2008;28(2):529—38.
14. Teo S.K. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anti-cancer therapy. AAPS J 2005;7(1):14—9.
15. Moncada B., Baranda M.L., Gonzalez-Amaro R. et al. Thalidomide-effect on T-cell subsets as a possible mechanism of action. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1985;53(2):201—5.
16. Moreira A.L., Sampaio E.P., Zmuidzin A. et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med 1993;177(6):1675—80.
17. Anargyrou K., Dimopoulos M.A., Sezer O., Terpos E. Novel anti-myeloma agents and angiogenesis. Leuk Lymph 2008;49(4):677—89.
18. Breitkreutz I., Anderson K.C. Thalidomide in multiple myeloma — clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4(7):973—85.
19. Rajkumar S.V. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2005;80(12):1549—51.
20. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol 2009;27(30):5008—14.
21. Chauhan D., Singh A.V., Brahmandam M. et al. Functional interaction of plasmacytoid dendritic cells with multiple myeloma cells: a therapeutic target. Cancer Cell 2009;16(4):309—23.

22. Dezorella N., Pevsner-Fischer M., Deutsch V. et al. Mesenchymal stromal cells revert multiple myeloma cells to less differentiated phenotype by the combined activities of adhesive interactions and interleukin-6. *Exp Cell Res* 2009;315(11):1904–13.
23. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. *Практ онкол* 2003;4(3):127–30.
24. Chaudhuri D., Suriano R., Mittelman A., Tiwari R.K. Targeting the immune system in cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10(2):166–84.
25. Kotla V., Goel S., Nischal S. et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009;2:36.
26. Кадагидзе З.Р. Цитокины. *Практ онкол* 2003;4(3):132–9.
27. Corral L.G., Haslett P.A., Muller G.W. et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999;163(1):380–6.
28. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717–25.
29. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3666–70.
30. Bemelmans M.H., van Tits L.J., Buurman W.A. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 1996;16:1–11.
31. Hong D.S., Angelo L.S., Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007;110(9):1911–28.
32. Хайтов Р.М. Иммунология. М.: Гэотар-медиа, 2006.
33. Breitkreutz I., Raab M.S., Vallet S. et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(10):1925–32.
34. Bartlett J.B., Dredge K., Dalglish A.G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–22.
35. LeBlanc R., Hideshima T., Catley L.P. et al. Immunomodulatory drug costimulates T-cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 2004;103(5):1787–90.
36. Wu L., Adams M., Carter T. et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4650–7.
37. Dredge K., Marriott J.B., Todryk S.M. 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(10):4914–9.
38. Zhang L.-H., Adams M., Kosek J. et al. Lenalidomide inhibits multiple myeloma cell proliferation in vitro via its effect on expression of oncogenes and tumor suppressor genes. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 2855.
39. Takaoka A., Tamura T., Taniguchi T. Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis. *Cancer Sci* 2008;99(3):467–78.
40. Dror N., Alter-Koltunoff M., Azriel A.N. Identification of IRF-8 and IRF-1 target genes in activated macrophages. *Mol Immunol* 2007;44(4):338–46.
41. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology* 2009;128(1):7–15.
42. Kiessling R., Klein E., Wigzell H. «Natural» killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 1975;5(2):112–7.
43. Lanier L.L., Phillips J.H., Hackett J. Jr. et al. Natural killer cells: definition of a cell type rather than a function. *J Immunol* 1986;137(9):2735–9.
44. Vivier E., Nunes J.A., Vély F. Natural killer cell signaling pathways. *Science* 2004;306(5507):1517–9.
45. Grzywacz B., Miller J.S., Verneris M.R. Use of natural killer cells as immunotherapy for leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(3):467–83.
46. Loza M.J., Zamai L., Azzoni L. et al. Expression of type 1 (interferon gamma) and type 2 (interleukin-13, interleukin-5) cytokines at distinct stages of natural killer cell differentiation from progenitor cells. *Blood* 2002;99(4):1273–81.
47. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98(1):210–6.
48. Hayashi T., Hideshima T., Akiyama M. et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application. *Br J Haematol* 2005;128(2):192–203.
49. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B-cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res* 2007;67(2):746–55.
50. Hideshima T., Chauhan D., Shima Y. et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96(9):2943–5029.
51. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002;99(12):4525–30.
52. Huston A., Roodman G.D. Role of the microenvironment in multiple myeloma bone disease. *Future Oncol* 2006;2(3):371–8.
53. Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., Richardson P.G. et al. Multiple myeloma: a prototypic disease model for the characterization and therapeutic targeting of interactions between tumor cells and their local microenvironment. *J Cell Biochem* 2007;101(4):950–68.
54. Migkou M., Terpos E., Christoulas D. et al. Increased levels of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) correlate with advanced disease features and poor survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. Reduction Post-Bortezomib- and Lenalidomide-Based Regimens. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 1824.
55. Cibeira M.T., Rozman M., Segarra M. et al. Bone marrow angiogenesis and angiogenic factors in multiple myeloma treated with novel agents. *Cytokine* 2008;41(3):244–53.
56. D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(9):4082–5.
57. Gupta D., Treon S.P., 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(12):1950–61.
58. Dredge K., Marriott J.B., Macdonald C.D. et al. Novel thalidomide analogues display antiangiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer* 2002;87(10):1166–72.
59. Richardson P.G., Schlossman R.L., Weller E. et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–7.
60. Richardson P.G., Blood E., Mitsiades C.S. et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–64.
61. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
62. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
63. Stadtmauer E.A., Weber D.M., Niesvizky R. et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82(6):426–32.
64. Reece D., Song K.W., Fu T. et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114(3):522–5.

65. Richardson P.G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5713–9.
66. Sonneveld P., Hajek R., Nagler A. et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008;112(7):1529–37.
67. Gay F., Hayman S., Lacy M.Q. et al. Superiority of lenalidomide-dexamethasone versus thalidomide-dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009;114(22). Abstr 3884.
68. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11). Abstr 77.
69. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
70. Musto P., D'Auria F., Pietrantonio G. et al. First-line treatment of multiple myeloma in elderly patients: the GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) multiple myeloma working party perspective. *Curr Drug Targets* 2009;10(10):906–22.
71. Attal M., Harousseau J.L., Marit G. et al. Lenalidomide after autologous transplantation for myeloma: First analysis of a prospective, randomized study of the Intergruppo Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 529.
72. McCarthy Ph.L., Owzar K., Stadtmauer E.A. et al. Phase III Intergroup Study of Lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma (CALGB 100104): Initial report of patient accrual and adverse events blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114(22). Abstr 3416.
73. Palumbo A., Cavallo F., Yehuda D.B. et al. A prospective, randomized study of melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus Melphalan (200 mg/m²) and autologous transplantation (Mel200) in newly diagnosed myeloma patients: An interim analysis blood. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114(22). Abstr 350.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Р.И. Феоктистов¹, О.А. Щурова², Ю.Г. Аbugова², Ю.Ю. Дьяконова²,
О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}, Н.Б. Сенякович², Е.В. Самочатова^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

В течение последнего десятилетия в клиниках России достигнуты значительные успехи в лечении лимфомы Ходжкина у детей. Однако применение доксорубина в сочетании с лучевой терапией на область средостения в случае первичного поражения медиастинальных лимфоузлов создает предпосылки к возникновению кардиомиопатии в различные сроки от окончания химиолучевого лечения. Мы оценили кардиальный статус у 42 пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших химиолучевую терапию. Оценка проводилась на основании эхокардиографического исследования с оценкой фракций выброса и укорочения, данных электрокардиографического исследования с оценкой частоты и ритма сердечных сокращений, длительности интервала QTc. По завершении химиолучевой терапии у 5 (11,9%) пациентов выявлено снижение сократимости миокарда левого желудочка, что требует проведения мониторинга и дальнейшего наблюдения кардиолога.

Ключевые слова: дети, подростки, болезнь Ходжкина, кардиотоксичность

CARDIAC TOXICITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AFTER CHEMORADIOTHERAPY

R.I. Feoktistov¹, O.A. Schurova², J.G. Abugova², J.Yu. Dyakonova²,
O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}, N.B. Senyakovich², E.V. Samochatova^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

During the last decade in Russian clinics significant success in treatment of children with Hodgkin lymphoma has been reached. However, the using of doxorubicin in combination with mediastinal radiotherapy in cases of initial mediastinum involvement contributes to cardiomyopathy occurrence in different time from ending therapy. We have evaluated the cardiac status in 42 children with Hodgkin lymphoma after chemoradiotherapy. Evaluation of cardiac function was performed using standard M-mode echocardiography (with calculation ejection fraction- EF, left ventricular shortening fraction — FS) and electrocardiography with estimation of rate, rhythm and QTc duration. Reduced contractility was detected in 5 (11.9%) children after chemoradiotherapy, that requires cardiac function monitoring and cardiologist's consultation.

Key words: children, adolescents, Hodgkin lymphoma, cardiac toxicity