

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Leki immunomodulujące – przełom w leczeniu nowotworów hematologicznych



Immunomodulatory drugs – landmark in the therapy of haematological malignancies

Anna Dmoszyńska *

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, Kierownik: prof. zw. dr hab. Anna Dmoszyńska, Lublin, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 21.04.2013

Zaakceptowano: 27.06.2013

Dostępne online: 09.07.2013

Słowa kluczowe:

- leki immunomodulujące
- szpiczak plazmocytowy
- zespoły mielodysplastyczne
- chłoniaki nieziarnicze
- przewlekła białaczka limfocytowa

Keywords:

- Immunomodulatory drugs
- Multiple myeloma
- Myelodysplastic syndromes
- Non-Hodgkins' lymphomas
- Chronic lymphocytic leukaemia

A B S T R A C T

Introduction of new drugs into therapy of multiple myeloma prolonged significantly progression free survival and overall survival of patients. Taking into account pleiotropic effects of these drugs it was shown that immunomodulatory drugs are very effective in other haematological malignancies such as lymphomas, myelodysplastic syndromes, leukemias or chronic myeloproliferative diseases.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Leki immunomodulujące to nowa grupa leków o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, które od ponad 10 lat stosowane są w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. Pierwszym lekiem immunomodulującym

był talidomid, a pierwsza publikacja o skuteczności tego leku w szpiczaku plazmocytowym ukazała się w prestiżowym „New England Journal of Medicine” w roku 1999, dając wielu chorym nadzieję na poprawę wyników leczenia i przedłużenie czasu przeżycia [1]. W tym samym roku rozpoczęto w Polsce badania mające na celu ocenę skuteczności talidomidu u chorych z oporną/nawrotową postacią

* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 815345468.

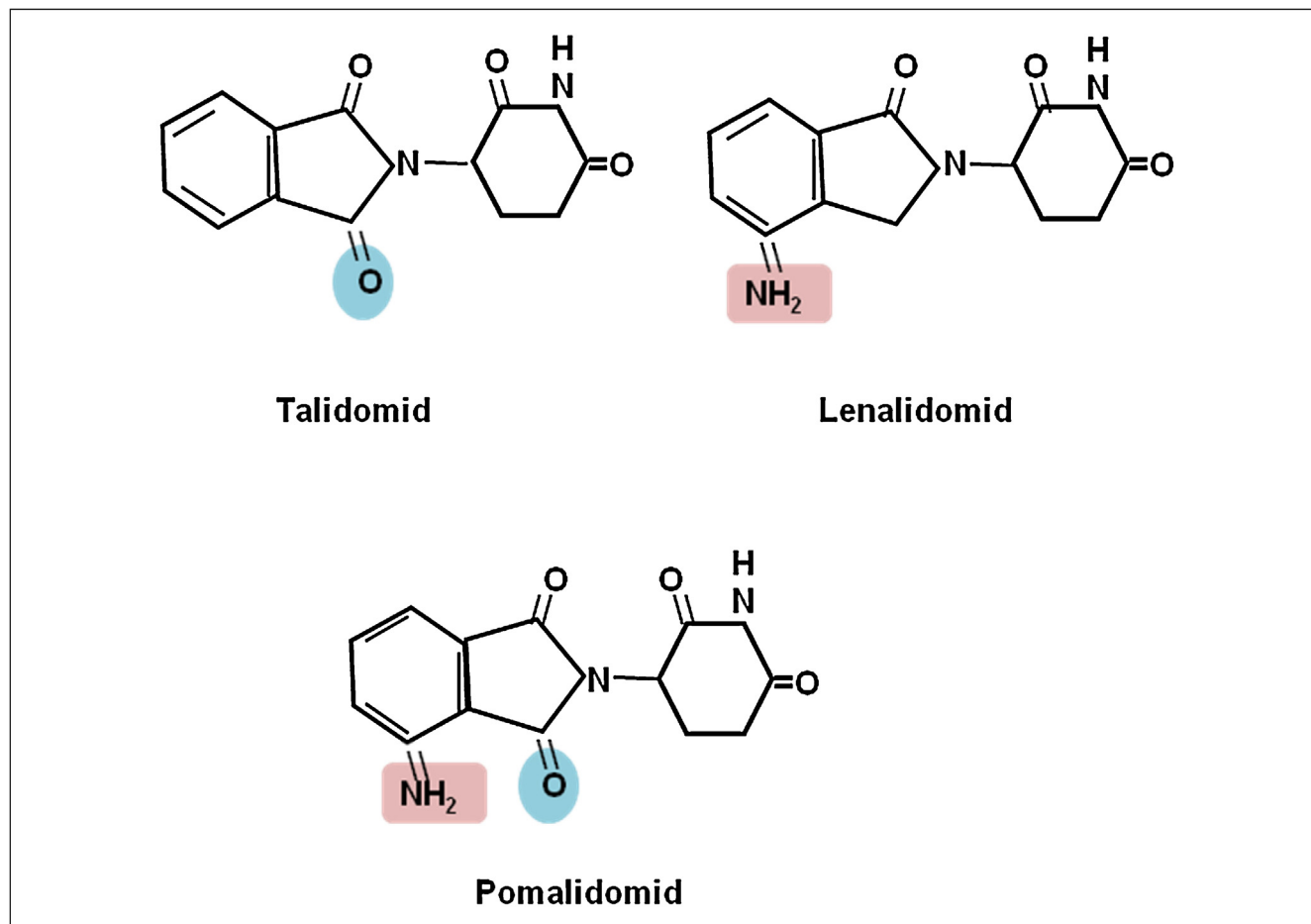
Adres email: annadmosz@wp.pl.

szpiczaka. Wyniki tych badań opublikowano w 2001 r. [2], a zaktualizowano w 2004 r. [3]. W roku 2006 amerykańska agencja FDA (*Food and Drug Administration*) zarejestrowała talidomid w skojarzeniu z deksametazonem do leczenia szpiczaka plazmocytoowego. W tym samym roku po niezwykle obiecujących wynikach prób klinicznych z analogiem talidomidu lenalidomidem, na drodze skróconej procedury rejestracji, przyznano mu rekomendację FDA do leczenia opornych/nawrotowych postaci szpiczaka. W lutym tego roku kolejny, trzeciej generacji analog talidomidu – pomalidomid uzyskał pozytywną rekomendację FDA do leczenia chorych na szpiczaka, którzy wykazują oporność na leczenie nowymi lekami, tj. lenalidomidem i bortezomibem. Analogi talidomidu były zsyntetyzowane z myślą o zmniejszeniu działań niepożądanych związanych z talidomidem, przede wszystkim polineuropatii i powikłań zakrzepowych. Na rycinie 1 przedstawiono wzory chemiczne talidomidu i jego analogów. W analogach talidomidu do łańcucha benzenowego dodano grupę aminową.

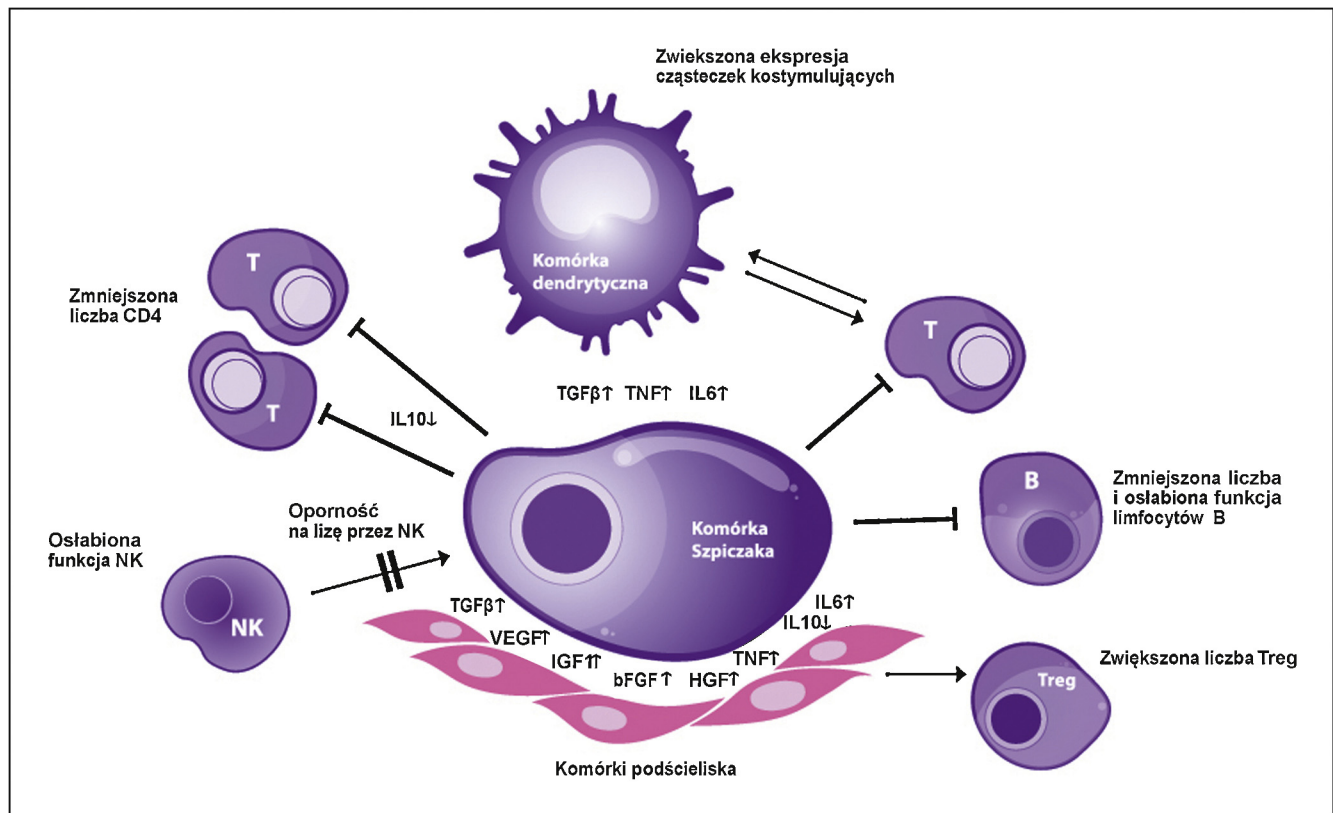
Talidomid

Historia talidomidu jak żadnego innego leku łączy wielki dramat i szczęśliwe zakończenie. Talidomid został zsyntetyzowany w pierwszej połowie lat 50. ubiegłego wieku jako lek

o działaniu uspakajającym i przeciwwymiotnym dla kobiet w ciąży, ale już na początku lat 60. australijski ginekolog McBride doniósł o jego teratogennym działaniu na płód [4]. Bardzo szybko zaczęto łączyć występowanie fokomelii (nieдорозwój kończyn) i amelii (brak kończyn) oraz innych wad wrodzonych z zażywaniem talidomidu [5]. Przez 50 lat nie rozstrzygnięto mechanizmu teratogennego działania talidomidu. Wśród przyczyn teratogenności wymieniano m. in. właściwości antyangiogenne leku i stres oksydacyjny. Brano także pod uwagę m.in. właściwości immunomodulujące i supresję sygnałów z mikrośrodowiska szpiku. Poszukując mechanizmu teratogenności talidomidu, skupiano się na białku, z którym się łączy. Badania te zakończyły się sukcesem i w roku 2010 uczeni japońscy, z Takumi Ito [6] na czele, opublikowali w „Science” pracę wykazującą, że talidomid wiąże się z konkretnym białkiem o nazwie cereblon (*cerebral protein with lon protease*), które jest regulatorem kanałów potasowych (aktywowane jonami wapnia) i którego ekspresję stwierdza się u osób z upośledzeniem mózgowym. Wiązanie to zaburza tworzenie kompleksu E3 ligazy ubikwitynowej i prowadzi do gromadzenia niezidentyfikowanych jeszcze białek, które nie ulegają ubikwitynacji. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia drogi sygnałowej białka BMP (*bone-morphogenic protein*) i FGF 8 (*fibroblastic growth factor 8*), czego następstwem są efekty teratogenne związane z talidomidem. Ito i wsp. [6] wykazali to na modelu zwierzęcym rybek



Ryc. 1 – Wzory chemiczne IMiDs
Fig. 1 – The chemical formula of IMiDs



Ryc. 2 – Zaburzenia immunologiczne w szpiczaku

Fig. 2 – Immune disorders in multiple

Daniorerio, u których obserwowano zahamowanie rozwoju pletw. Mechanizm ten potwierdzono w doświadczeniach z wyciszeniem genu CRBN, który koduje cereblon [7]. Komórki przeżywające wyciszenie genu CRBN (około 30%) są odporne na lenalidomid, ale wrażliwe na melfalan i bortezomib, stąd sugestie, że cereblon może być biomarkerem odpowiedzi leczniczej na leki immunomodulujące. W ostatnich badaniach wykazano, że poziom ekspresji cereblonu koreluje z odpowiedzią na lenalidomid i pomalidomid [8]. Jednak z uwagi na to, że nie dysponujemy jeszcze dobrymi przeciwciałami monoklonalnymi do oznaczania cereblonu, wiele sugestii pozostaje w sferze hipotez i wymaga sprawdzenia. Problem wrażliwości na leczenie IMiDs dodatkowo komplikuje fakt obecności subklonów szpiczakowych o różnej wrażliwości na stosowane leki.

Talidomid, ale przede wszystkim lenalidomid i pomalidomid, to leki nie tylko wykazujące właściwości przeciwnowotworowe, ale także immunomodulujące. Szpiczak wywołuje paraliż układu immunologicznego, co powoduje osłabienie lub utratę nadzoru immunologicznego nad nowotworem [9]. Defekt układu odpornościowego wywołany jest z jednej strony wydzielaniem cytokin stymulujących wzrost nowotworu przez komórki podścieliska szpiku, takich jak TGF- β (*transforming factor* β), interleukina 6 (IL-6) czy naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF (*vascular-endothelial growth factor*). Cytokiny te wywołują supresję limfocytów B i T, osłabiają kostymulację limfocytów T przez komórki dendrytyczne [9]. Na rycinie 2 przedstawiono

defekty w układzie odpornościowym wywołane przez komórki szpiczakowe.

IMiDs zwiększają liczbę limfocytów NKT i aktywują subpopulację limfocytów T CD4⁺, czego następstwem jest wytwarzanie interleukiny 2 i interferonu γ . Leki immunomodulujące powodują również apoptozę komórek szpiczakowych, aktywując kaspazę 8. Lenalidomid i pomalidomid wzmacniają ponadto cytotoksyczność zależną od przeciwciał ADCC (*antibody dependent cytotoxicity*) [10] (Tab 1).

Lenalidomid

Lenalidomid jest analogiem talidomidu wykazującym silniejsze działanie przeciwszpiczakowe niż macierzysty związek. Z uwagi na zbliżoną budowę chemiczną do talidomidu ma również działanie toksyczne na płód u małą, dlatego należy ściśle przestrzegać zasad bezpieczeństwa opisanych szczegółowo w charakterystyce produktu leczniczego. Lenalidomid w odróżnieniu od talidomidu nie wywołuje polineuropatii, dlatego jest lekiem z wyboru u chorych z polineuropatią po talidomidzie.

Lenalidomid wywołuje apoptozę komórek szpiczakowych i przełamuje zależną od cytokin oporność na leczenie, hamuje także angiogenezę podścieliska szpiku i stymuluje antyszpiczakową odpowiedź limfocytów T i komórek NK [11]. Podwójny mechanizm działania lenalidomidu powoduje, że w przypadku kontynuacji leczenia można uzyskać

Tabela I – Porównanie mechanizmów działania leków immunomodulujących
Table I – Comparison of mechanisms of action of immunomodulatory drugs

Mechanizm działania	Lek		
	Talidomid	Lenalidomid	Pomalidomid
Immunomodulacja			
Stymulacja limf. T CD 4+, CD 8+	+	++++	+++++
Zwiększona sekrecja IFN- g, IL-2	+	++++	+++++
Aktywacja NK i NKT	+	++++	+++++
Supresja komórek T regulatorowych	-/+	+	+
Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ADCC)	-	++++	++++
Interakcja komórek szpiczaka i podścieliska			
Hamowanie angiogenezy	++++	+++	+++
Działanie przeciwzapalne	+	++++	++++
Obniżenie ekspresji molekuł adhezyjnych	+/?	++	++
Hamowanie osteoklastogenezy	-	+	?

dalszą poprawę wyników, jak wykazano w badaniu MM015 [12, 13]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o ryzyku wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu u chorych leczonych lenalidomidem [14]. U chorych uprzednio leczonych częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów wynosi 3,98:100 pacjentów rocznie w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie ryzyko to obliczono na 1,38:100 pacjentów rocznie [15]. Większość inwazyjnych drugich nowotworów to guzy lite. Podkreśla się, że lenalidomid ma wysoki wskaźnik korzyści w postaci wydłużenia mediany całkowitego przeżycia w stosunku do ryzyka rozwoju pierwotnych drugich nowotworów (SPM; *second primary malignancy*). Niemniej, stosując u pacjenta lenalidomid, należy go o tym ryzyku uprzedzać [14]. Krishnan i wsp. [15], analizując 841 chorych na szpiczaka poddanych autologicznej transplantacji i ekspozycji na leki stosowane po transplantacji, zidentyfikowali 70 SPM i określili ryzyko ich rozwoju po 5 i 10 latach od transplantacji odpowiednio na 7,4% vs 15,9%. Autorzy ci wykazali, że chorzy z ekspozycją na talidomid wykazywali zwiększone ryzyko SPM, jakkolwiek zbyt mała grupa leczonych lenalidomidem nie pozwoliła na bezpośrednie porównanie tych dwóch leków. Autorzy tej publikacji konkludują, że zwiększone ryzyko SPM może odnosić się do całej grupy leków immunomodulujących, a nie tylko do lenalidomidu. Ciekawe wyniki przedstawili Usmani i wsp. [16], oceniając ryzyko SPM na 6,4% chorych leczonych wielolekowymi schematami TT2 i TT3, zaobserwowali mniejszy odsetek SPM w podgrupie otrzymującej leczenie podtrzymujące talidomidem. Nie stwierdzili również częstszego występowania SPM w podgrupie otrzymującej lenalidomid. Słabością tej analizy jest brak randomizacji. Wyniki tych badań odnoszą się do wcześniejszych obserwacji i wskazują, że niezależnie od leczenia ryzyko SPM waha się w grupie leczonych chorych od 5,5 do 6,5%. Problem SPM wymaga dalszych obserwacji.

Pomalidomid

Najnowszy lek z grupy leków immunomodulujących zarejestrowany po 7 latach od rejestracji dwóch pierwszych – pomalidomid – jest najsilniejszy z grupy IMiDs. Lek ten wykazuje 25–30% skuteczności u chorych opornych na lenalidomid i bortezomib. Lacy i wsp. [17] wykazali, że

w grupie chorych opornych na lenalidomid odpowiedź większą niż PR uzyskało 40% chorych, a w grupie odpornej na bortezomib odpowiedź była obserwowana u 60% chorych. Autorzy ci, prowadząc badanie z dwoma dawkami pomalidomidu, tj. 2 mg lub 4 mg, nie wykazali korzyści z większej dawki tego leku. Dawką standardową jest zatem dawka 2 mg podawana w dniach 1.–21. w cyklu 28-dniowym. Badacze z grupy francuskiej IFM Leleu i wsp. [18] wykazali, że chorzy z niekorzystnymi czynnikami cytogenetycznymi mają podobną odpowiedź jak chorzy z grupy standardowego ryzyka. Autorzy ci oceniali również toksyczność leczenia pomalidomidem + deksametazonem i stwierdzili, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była toksyczność hematologiczna 3. i 4. stopnia. Neutropenia wystąpiła u 1,5%, niedokrwistość u 38,5% i małopłytkowość u 23%. Z innych objawów zaobserwowano wystąpienie zapalenia płuc lub oskrzeli u 19% i ogólne osłabienie również u 19% chorych.

Leki immunomodulujące w leczeniu zespołów mielodysplastycznych

Zespoły mielodysplastyczne (MDS; *myelodysplastic syndromes*) są chorobami hematologicznymi cechującymi się nieefektywną hematopoezą, postępującą cytopenią obwodową i ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę szpiczkową. Zachorowalność na MDS ocenia się średnio na 3,3:100 000 populacji, ale w grupie powyżej 70. roku życia zwiększa się znacząco i wynosi 20:100 000 [19]. System klasyfikacji prognostycznej wyróżnia 4 grupy rokownicze: małego ryzyka, pośredniego 1, pośredniego 2 i dużego ryzyka [20]. Mediana czasu przeżycia w podgrupach o pośrednim 2 i dużym ryzyku wynosi 1,2–0,4 roku. Specyficznym podtypem cytogenetycznym i klinicznym są chorzy z delecją 5q, która może być izolowana bądź być częścią złożonych nieprawidłowości chromosomowych. Izolowana del 5q występuje najczęściej u starszych kobiet z oporną na leczenie niedokrwistością (RA; *refractory anemia*) i jest podtypem dobrze rokującym, często o indolentnym przebiegu i niewielkim ryzyku transformacji białaczkowej. Nie ma w chwili obecnej dla tych chorych możliwości wyleczenia z wyjątkiem alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, której mogą być poddani tylko nieliczni chorzy z racji wieku i współistniejących chorób.

Pierwszym lekiem immunomodulującym, który wykazał skuteczność u chorych na MDS małego ryzyka z niedokrwistością, był talidomid. Lek ten wykazywał skuteczność u 21-37% chorych [21]. Talidomid był stosowany w dawce 50-200 mg/dobę. Autorzy tej pracy nie obserwowali różnicy w odpowiedzi układu erytroidalnego między chorymi otrzymującymi dawkę 50 mg i 200 mg/dobę. W grupie otrzymującej 50 mg było znacznie mniej objawów niepożądanych, zwłaszcza powikłań zakrzepowych. Znacznie lepsze wyniki otrzymano, stosując lenalidomid [22]. U chorych z del 5q obserwowano największy odsetek odpowiedzi na leczenie sięgający 83%. Odpowiedź na lenalidomid stosowany w dawce 10 mg/dobę przez 21 dni cyklu 28-dniowego była szybka i trwała. List i wsp. [23] u 73% chorych z zaburzeniami cytogenetycznymi obserwowali poprawę cytogenetyczną, w tym u 61% wystąpiła całkowita remisja cytogenetyczna. 67% chorych uniezależniło się od transfuzji krwinek czerwonych. Fenaux i wsp. [24] w grupie 205 chorych z MDS transfuzjo-zależnych obserwowali uniezależnienie się od transfuzji u 56,1% chorych, którzy otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg/dobę, i u 42,6%, którzy przyjmowali dawkę 5 mg/dobę. Cytogenetyczną odpowiedź obserwowano u 50% chorych otrzymujących dawkę 10 mg i u 25% dawkę 5 mg/dobę. Całkowite 3-letnie przeżycie w całej grupie chorych wynosiło 56,5%, a ryzyko ostrej białaczki szpikowej 25,1%. Gorsze wyniki leczenia lenalidomidem opisano w grupach dużego ryzyka z racji odmiennej biologii i większego ryzyka transformacji białaczkowej oraz częściej występującej wielolekowej oporności z powodu obecności białka MDR (*multidrug resistance protein*). Z tego powodu lenalidomid w tej podgrupie MDS kojarzony był z lekiem hipometylującym 5-azacytydyną. Scherman i wsp. [25] w małej grupie 8 chorych, stosując leczenie kombinowane, u 3 pacjentów uzyskali całkowitą remisję hematologiczną, a u dalszych 3 remisję częściową. U 4 chorych uzyskano częściową odpowiedź cytogenetyczną, a u 1 chorego całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Dwóch chorych z remisją hematologiczną poddanych zostało alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Remisję całkowitą obserwowano u tych chorych 14 i 15 miesięcy po procedurze transplantacji. Ta obserwacja, mimo że oparta na bardzo małej grupie chorych, wskazuje na skuteczność połączenia lenalidomidu z 5-azacytydyną w tej źle rokującej grupie MDS.

Leki immunomodulujące poprawiły znaczące wyniki leczenia chorych na MDS w grupach małego ryzyka z delecją 5q oraz w podgrupie 1 pośredniego ryzyka i dają nadzieję również na poprawę w grupach dużego ryzyka w połączeniu z lekami hipometylującymi.

Leki immunomodulujące w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

W przewlekłej białaczce limfocytowej B-komórkowej (PBL-B) najważniejszą dysfunkcją w układzie odpornościowym jest defekt synapsy immunologicznej limfocytów T w następstwie osłabionej polimeryzacji aktyny [12, 26]. Za defekt polimeryzacji odpowiadają różne cząsteczki adhezyjne o funkcji inhibitorowej, takie jak: CD200, CD270, CD274, CD276 [27]. Defekt tworzenia synapsy opisano także w chłoniakach nieziarniczych. Ramsay i wsp. [28] wykazali,

że lenalidomid może zapobiec tej dysfunkcji przez zmniejszenie ekspresji ww. cząsteczek inhibitorowych. Wykazano, że lenalidomid sam lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem wykazuje niezwykłą skuteczność w leczeniu opornych/nawrotowych postaci PBL-B, ponieważ wywołuje odpowiedź terapeutyczną u 68% chorych, w tym całkowitą remisję u 24%, a w 3% przypadków obserwowano nawet remisję molekularną [29-31]. Podkreśla się także, że uzyskane remisje są długotrwałe (dłuższe niż 36 miesięcy). Podobne wyniki uzyskano u chorych leczonych talidomidem w skojarzeniu z fludarabiną [32]. U chorych nowo zdiagnozowanych odpowiedź uzyskano u 80%, a mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 31 miesięcy. Należy podkreślić, że wyniki te uzyskano w grupie niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego [33].

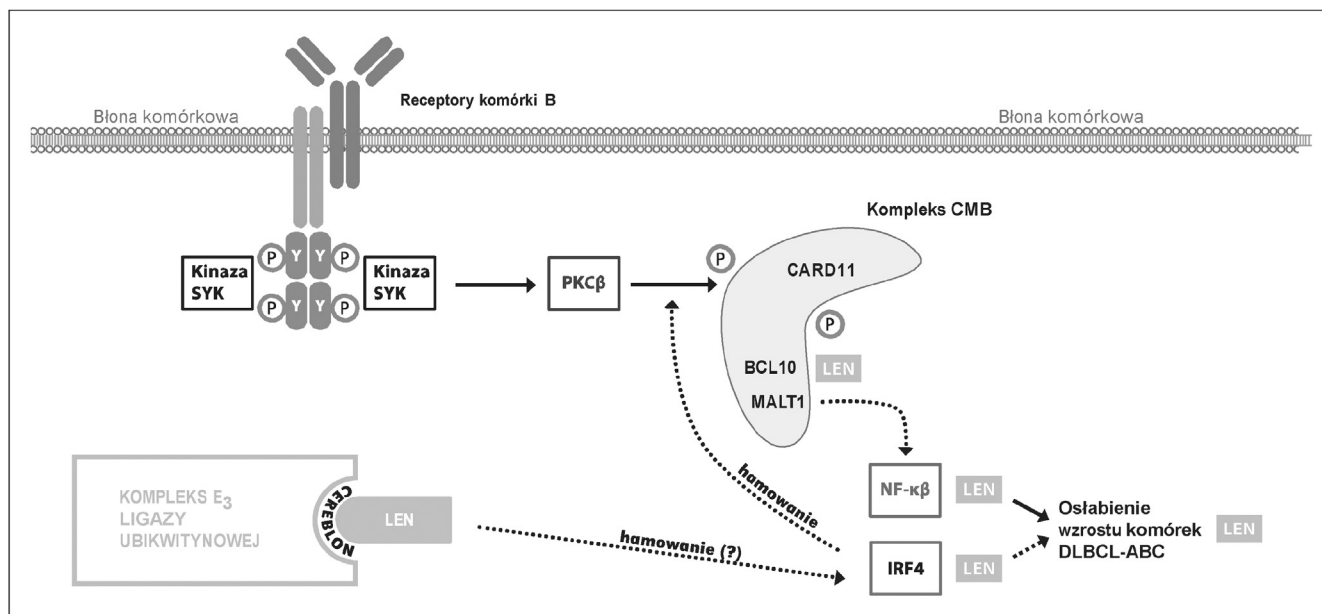
Chłoniaki nieziarnicze (nie-Hodgkinowskie)

Najczęstszym typem chłoniaka nieziarniczego jest rozsiany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*). Dwa podtypy tego chłoniaka to agresywny ABC (*activated B-cell-like*) i łagodniejszy wywodzący się z centrów rozrodczych GCB (*germinal centre B-cell-like*). DLBCL-ABC charakteryzuje się konstytutywną ekspresją NFκB i wymaga 3 sygnałów pochodzących z CARD11, BCL10 i parakaspy MALT1 [34] (Ryc. 3).

Sygnały indukowane tym kompleksem CBM (CARD11-BCL10-MALT1) wiążą kinazę IκB (IKK), aktywując NFκB. Wykazano, że zahamowanie aktywności proteazy MALT1 jest toksyczne dla aktywowanych komórek DLBCL [35]. Okazało się, że lenalidomid jest skutecznym lekiem w tym podtypie DLBCL. Leczenie lenalidomidem pozwala uzyskać znacznie lepsze odpowiedzi w ABC niż w podtypie GCB-DLBCL, co więcej odpowiedzi te są podobnie jak PBL-B długotrwałe [36]. Hamujący efekt lenalidomidu na komórki ABC związany jest z zahamowaniem IRF4 (*interferon regulatory factor 4*), co z kolei prowadzi do zahamowania aktywacji NFκB zależnej od receptora komórki B. Wykazano, że nadekspresja IFR4 zwiększa aktywację NFκB i wiąże się z opornością na lenalidomid. Do obniżenia ekspresji IFR4 wymagana jest obecność cereblonu. Przytoczone dane wskazują, że lenalidomid ma wybiórczy efekt na komórki ABC-DLBCL, ponieważ blokuje IRF4 i hamuje aktywację NFκB pochodzącą od receptora komórki B (BCR) w sposób zależny od cereblonu [36] (Tab II).

Pierwotna mielofibroza

Pierwotna mielofibroza jest klonalną chorobą komórki hematopoetycznej, która cechuje się włóknieniem szpiku z następową pancytopenią obwodową, powiększeniem wątroby i śledziony z powodu ognisk hematopoezy pozaszpikowej. Możliwości leczenia są ograniczone często do transfuzji koncentratów krwinek czerwonych i czynników stymulujących erytropoezę oraz granulopoezę. Dla chorych z obecnością mutacji JAK2, co oznacza około 50% chorych, można stosować selektywny inhibitor kinazy JAK2 – ruxo-lytynib [37].



Ryc. 3 – Mechanizm działania lenalidomidu w komórkach DLBCL-ABC
 Fig. 3 – The mechanism of action of lenalidomide-ABC DLBCL cells

Zastosowanie leków immunomodulujących wykazuje skuteczność u chorych z cytopenią i organomegalią. Pierwszym lekiem z grupy IMiDs był talidomid, który stosowano w szerokim zakresie dawek: 50–800 mg/dobę [38]. Większość badań dotyczyła bardzo małych grup chorych. Największą grupę opisali Marchetti i wsp. [39] w roku 2004. W grupie 64 chorych leczonych małymi dawkami talidomidu obserwowali poprawę cytopenii i zmniejszenie organomegalii. Niedokrwistość zmniejszyła się u 22% chorych. Na 18 chorych transfuzjozależnych 7 uniezależniło się od transfuzji krwinek czerwonych, u dalszych 9 transfuzje zredukowano o 50%. U 19% chorych obserwowano zmniejszenie wielkości śledziony.

Ogólną odpowiedź na leczenie talidomidem obserwuje się u 20–50% chorych. Zmniejszenie niedokrwistości u 20–62%, poprawę małopłytkowości u około 40% i redukcję 50% wielkości śledziony u 19%. [37]. Lepsze wyniki obserwuje się u chorych leczonych lenalidomidem. Quintes-Cardana i wsp. [40] w grupie 40 chorych leczonych lenalidomidem u 30% obserwowali poprawę niedokrwistości, a u 42% zmniejszenie wielkości śledziony. Tę poprawę stwierdzili zarówno u pacjentów bez mutacji JAK2, jak i u chorych z mutacją.

Tefferi i wsp. [41] oceniali skuteczność najnowszego leku z grupy IMiDs – pomalidomidu i stwierdzili poprawę niedokrwistości u 36% chorych. Toksyczność leczenia była znacznie

mniejsza niż w przypadku talidomidu i lenalidomidu. Jabbour i wsp. [42] porównali skuteczność talidomidu i lenalidomidu w leczeniu mielofibrozy w trzech grupach chorych: 44 chorych otrzymywało talidomid, 41 lenalidomid, a u 40 chorych stosowano lenalidomid i prednizon. Odpowiedź na leczenie (ORR; overall response rate) uzyskano u 16% chorych leczonych talidomidem, 34% leczonych lenalidomidem i 38% przyjmujących lenalidomid + prednizon. Mediana czasu trwania odpowiedzi najdłuższa była w grupie leczonych lenalidomidem i prednizonem i wynosiła 34 miesiące w porównaniu z grupą leczoną talidomidem (13 miesięcy) i samym lenalidomidem (7 miesięcy). Ten krótki przegląd piśmiennictwa wskazuje, że IMiDs są skuteczną terapią chorych z mielofibrozą.

Podsumowanie

Wprowadzenie do terapii leków immunomodulujących stanowi istotny postęp nie tylko w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, ale także innych nowotworów układu krwiotwórczego. Najwcześniej stosowane IMiDs – talidomid i lenalidomid wydłużyły istotnie czas do progresji choroby i czas całkowitego przeżycia u chorych na szpiczaka. Niezwykle duży odsetek uzyskiwanych odpowiedzi sięgający powyżej 90% chorych z nowotworami układu limfoidalnego

Tabela II – Bezpośredni efekt przeciwnowotworowy IMiDs
 Table II – Direct antitumor effects IMiDs

Efekt	TAL	LEN	POM
Zwiększenie inhibitorów kinaz cyklino-zależnych (p21, p27, p15, p16)	+	+++	+++
Inaktywacja NFκB i obniżenie ekspresji białek antyapoptotycznych cIAP2 i FLIP	+	+++	+++
Aktywacja kaspaz 3, 8, 9	++	++/+++	++/+++

(DLBCL-ABC, PBL-B) pozwala mieć nadzieję, że również w tych grupach chorych przełoży się to nie tylko na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, ale także całkowitego czasu przeżycia. Kojarzenie IMiDs z innymi lekami skierowanymi na drogi przewodzenia sygnałów wewnątrzkomórkowych wskazuje na duże potencjalne możliwości tej grupy leków, zwłaszcza że nowe generacje o coraz skuteczniejszym działaniu i mniejszej toksyczności są przedmiotem intensywnych badań klinicznych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Eng J Med* 1999;341:1565-1571.
- [2] Hus M, Dmoszyńska A, Soroka-Wojtaszko M, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma pts. *Haematologica* 2001;86:404-408.
- [3] Hus I, Dmoszyńska A, Mańko J, et al. An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 pts with relapsed/resistant multiple myeloma. *Brit J Cancer* 2004;91:1873-1879.
- [4] Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities (letter). *Lancet* 1961;2:1358.
- [5] Raje N, Anderson K. Thalidomide – a revival story. *N Eng J Med* 1999;341:656-666.
- [6] Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327:1345-1350.
- [7] Zhou YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011;118:4771-4779.
- [8] Zhou YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 2012. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012>.
- [9] Giannopoulos K, Kamińska W, Hus I, et al. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterisation of immune status in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2012;106:546-552.
- [10] Kasyapa CS, Sher T, Aseh A, Chanan-Khan AA. Multiple myeloma and immunomodulation: regulating the regulatory cells. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53:1253-1254.
- [11] Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22-32.
- [12] Pan B, Lentzsch S. The application and biology of immunomodulatory drugs (IMiDs) in cancer. *Pharmacology & Therapeutic* 2012;136:56-68.
- [13] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Eng J Med* 2012;366:1759-1769.
- [14] Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:2764-2769.
- [15] Krishnan AY, Mei M, Sun CL, et al. Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:260-265.
- [16] Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood* 2012;120:1597-1600.
- [17] Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5008-5014.
- [18] Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: IFM 2009-02. *Blood* 2013. <http://dx.doi.org/10.1182/blon-2012-09-452375>.
- [19] Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Eng J Med* 2009;361:1872-1885.
- [20] Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-3510.
- [21] Tamburini J, Elie C, Park S, et al. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33:547-550.
- [22] List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Eng J Med* 2005;352:542-557.
- [23] List A, Dewald G, Bennett J, et al., Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Eng J Med* 2006;355:1456-1465.
- [24] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-3776.
- [25] Sherman E, Malak S, Perot C, et al. Interest of the association azacitidine-lenalidomide as frontline therapy in high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia with complex karyotype. *Leukemia* 2012;26:822-824.
- [26] McDaniel JM, Pinilla-Ibarz J, Epling-Burnette PK. Molecular action of lenalidomide in lymphocytes and hematologic malignancies. *Adv Hematol* 2012;2012:513702. doi: 10.1155.2012.513702, Epub 2012 Jul 24.
- [27] Ramsay AG, Clear AJ, Fatah R, Gribben JG. Multiple inhibitory ligands impaired immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. *Blood* 2012;120:1412-1421.
- [28] Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest* 2008;118:2427-2437.

- [29] Chen CJ. Lenalidomide Alone and In Combination for Chronic Lymphocytic Leukemia. *CurrHemat Malig Rep* 2013;8:1-7.
- [30] Badoux X, O'Brien S, Wierda WG, et al. Combination of Ofatumumab and Lenalidomide with Relapsed CLL. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116:2464.
- [31] Ferrajoli A, Badoux X, O'Brien S, et al. The combination of lenalidomide and Rituximab Induces Complete and Partial Responses In Patients with Relapsed/ Refractory CLL. *Annual ASH Meeting Abstracts* 2010;116:1395.
- [32] Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Kowal M, et al. Thalidomide exerts distinct molecular antileukemic effects and combined thalidomide/fludarabine therapy is clinically effective In high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1771-1778.
- [33] Giannopoulos K, Mertens D, Stilgenbauer S. Treating chronic lymphocytic leukemia with thalidomide and lenalidomide. *Expert Opin* 2011;12:2857-2864.
- [34] Thieblemont C, Delfau-Larue MH, Coiffier B. Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma. *Advances in Hematology* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/861060>.
- [35] Ferch U, Kloo B, Gewies A, et al. Inhibition of MALT1 protease activity is selectively toxic for activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 2009;206:2313-2320.
- [36] Zhang LH, Kosek J, Wang M, et al. Lenalidomide efficacy in activated B-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression. *Brit J Haemat* 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/6/bjk.12172>.
- [37] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-1503.
- [38] Holle N, de Witte T, Mandigers C, et al. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:293-298.
- [39] Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;117:424-431.
- [40] Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4760-4766.
- [41] Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4563-4569.
- [42] Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011;118:899-902.