

Mechanizmy działania leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytowym

Mechanisms of action of immunomodulatory drugs in plasma cell myeloma

Agnieszka Piechnik, Krzysztof Giannopoulos

Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą przebiegającą wieloetapowo, która cechuje się rozrostem monoklonalnych plazmocytoów. Ostatnie dekady okazały się przełomowe w leczeniu szpiczaka pod względem stosowania nowych leków i schematów terapeutycznych istotnie wydłużających przeżycie chorych na tę nieuleczalną chorobę. Pierwszym lekiem z grupy leków immunomodulujących wykazującym skuteczność w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem był talidomid. Identyfikacja jego działań immunomodulujących, przeciwzapalnych i antyangiogennych zaowocowała opracowaniem analogów o zwiększonej aktywności i mniejszej toksyczności, co doprowadziło do wprowadzenia lenalidomidu do praktyki klinicznej. Lenalidomid okazał się lekiem immunomodulującym, zdolnym do regulacji zarówno humoralnej, jak i komórkowej odpowiedzi układu immunologicznego poprzez zmianę produkcji cytokin, regulację kostymulacji limfocytów T i zwiększania cytotoxyczności komórek NK. Wykazuje również istotne właściwości antyangiogenne. Wyniki ostatnich badań wykazały, że kolejny lek immunomodulujący — pomalidomid — cechuje się silną aktywnością przeciwszpiczakową *in vitro* i *in vivo*, działając bezpośrednio na komórki szpiczaka i na komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego. Przytoczone dane z literatury wskazują na wysoką skuteczność talidomidu, lenalidomidu i pomalidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, talidomid, lenalidomid, pomalidomid

Hematologia 2011; 2, 2: 105–115

Abstract

Plasma cell myeloma is a multi-stage disease that is characterized by monoclonal proliferation of plasma cells. The last decades brought a major breakthrough in the treatment of multiple myeloma, concerning the new medicine and the therapeutic schema which vitally lengthen the lifespan of patients suffering from this incurable disease. Thalidomide has been the first within the group of the immunomodulatory drugs which proved its efficacy in the treatment of patients with myeloma. Identification of its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-angiogenic activity resulted in the development of analogues of enhanced activity and lesser toxicity which caused the rapid introduction of lenalidomide into clinical practice. Lenalidomide has turned out to be an immunomodulatory agent able to regulate both the cellular and humoral immune responses by altering cytokine production, it regulates T cell

Adres do korespondencji: Krzysztof Giannopoulos, Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Chodźki 4a, 20–093 Lublin, tel.: 81 756 48 12, faks: 81 756 48 13, e-mail: giannop@tlen.pl

costimulation and augments the NK cell cytotoxicity. It also shows to have anti-angiogenic properties. The latest studies have demonstrated that another immunomodulatory drug — pomalidomide — has a potent anti-myeloma activity in vitro and in vivo, acting both directly on myeloma cells and on the cells in the bone marrow microenvironment. The aforementioned data of the literature suggest high efficacy of thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in the treatment of myeloma.

Key words: plasma cell myeloma, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide

Hematologia 2011; 2, 2: 105–115

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest chorobą przebiegającą wieloetapowo, która cechuje się rozrostem monoklonalnych plazmocytoów. Ostatnie dekady okazały się przełomowe w leczeniu szpiczaka pod względem stosowania nowych leków i schematów terapeutycznych istotnie wydłużających przeżycie chorych na tę nieuleczalną chorobę. Postęp w poznaniu biologii szpiczaka przyczynił się do wprowadzenia nowych leków ukierunkowanych nie tylko na komórki nowotworowe, ale również na ich interakcje z mikrośrodowiskiem. Pierwszym lekiem z grupy leków immunomodulujących wykazującym skuteczność w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem był talidomid. Identyfikacja jego działań immunomodulujących, przeciwwzapalnych i antyangiogennych zaowocowała opracowaniem analogów o zwiększonej aktywności i mniejszej toksyczności, co doprowadziło do wprowadzenia lenalidomidu do praktyki klinicznej. Wyniki ostatnich badań wykazały, że kolejny lek immunomodulujący — pomalidomid — cechuje się silną aktywnością przeciwszpiczakową *in vitro* i *in vivo*, działając bezpośrednio na komórki szpiczaka i na komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego.

Talidomid

Talidomid (pochodna kwasu α -N-ftalimidoglutarymidowego) wprowadzono do leczenia w połowie lat 50. ubiegłego stulecia jako lek uspokajający. Dość szybko i w atmosferze skandalu został wycofany z rynku ze względu na pojawianie się fokomealii płodów u przyjmujących go kobiet w ciąży. To istotne zaburzenie wzrostu załączków organów płodu po wielu latach powiązano z antyangiogennym działaniem talidomidu [1].

Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w karcynogenezie i jest istotnym elementem patomechanizmu powstawania zmian w szpiczaku [2]. Antyangiogenny potencjał talidomidu został odkryty w 1994 roku, kiedy wykazano, że może on hamować

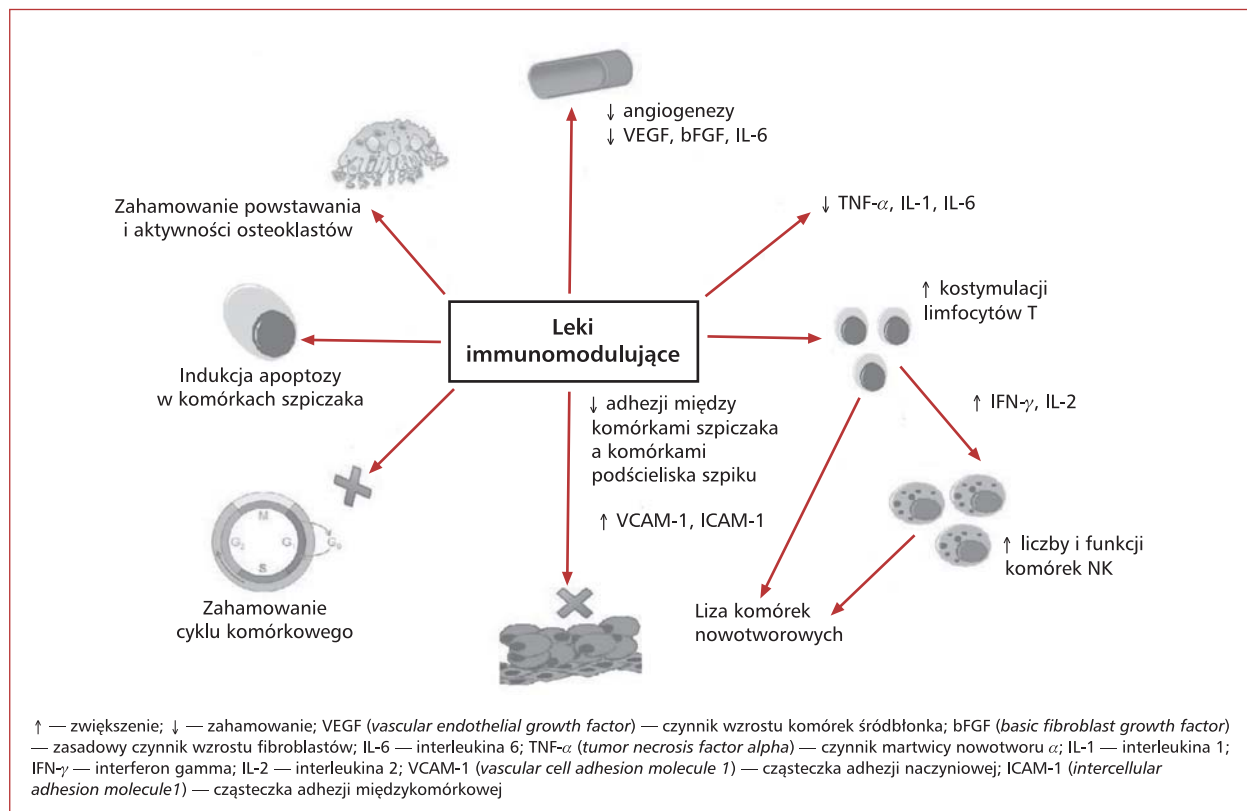
neowaskularyzację wywołaną przez zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) w badaniu rogówki królika [3]. W mysim modelu również zaobserwowano, że lek ten hamuje angiogenezę wywołaną przez bFGF i czynnik wzrostu komórek śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [4]. Vasca i wsp. [5] wykazali, że osoczowe stężenie cytokin stymulujących angiogenezę (bFGF i VEGF) jest znacznie podwyższone u chorych na szpiczaka. Natomiast Andersen i wsp. [6] zaobserwowali, że występuje korelacja między czynnikami proangiogennymi a gęstością mikronaczyń w podścielisku szpiku kostnego. Stwierdzono, że zależność ta wpływa na krótszy czas przeżycia chorych. Dlatego też wydaje się, że antyangiogenne terapie celowane mają poważne uzasadnienie w biologii PCM. Wyniki leczenia talidomidem sugerują, że terapeutyczny efekt jego działania może być związany z hamowaniem aktywności czynników angiogennych [3, 4, 7].

Zwraca się także uwagę na immunomodulujące działanie talidomidu. Lek ten hamuje produkcję interleukin (IL), w tym: IL-6, IL-10, IL-12, a zwiększa wytwarzanie IL-4 i IL-5 [8, 9]. Hamuje on aktywność czynnika martwicy nowotworu alfa ($\text{TNF}\alpha$, *tumor necrosis factor alpha*) *in vivo* poprzez zwiększenie degradacji mRNA dla $\text{TNF}\alpha$ [10] i zwiększenie aktywności α 1-glikoprotein, które wywierają działanie anty- $\text{TNF}\alpha$ [11]. Jego efekt immunomodulujący jest wyrażony także poprzez wpływ na limfocyty T. Do aktywacji limfocytów T wymagane są dwa sygnały: jeden poprzez swoisty receptor limfocytów T (TCR, *T cell receptor*) oraz drugi, sygnał kostymulujący między cząsteczkami CD80/CD86 i CD28. W fizjologicznych warunkach sygnał kostymulujący pochodzi zwykle od komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*). Następnie jest on przekazywany poprzez interakcje receptora B7 (CD80/CD86) na APC i CD28 obecnego na powierzchni limfocyta T. Wykazano, że talidomid może pełnić funkcję surogatu cząsteczki kostymulującej, łącząc się bezpośrednio z receptorem CD28 i aktywując w ten sposób limfocyty T.

W wyniku tej interakcji dochodzi do stymulowanej przez IL-2 proliferacji limfocytów T i zwiększenia produkcji cytokin, głównie interferonu gamma (IFN- γ) [12, 13]. Talidomid, zmieniając profil sekrecji cytokin i zwiększając wydzielanie IL-2 przez limfocyty Th1, aktywuje cytotoksyczne limfocyty CD8+ i komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*). Ponadto zmniejsza ekspresję cząsteczek adhezyjnych — międzykomórkowej (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) i naczyniowej (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), osłabiając oddziaływanie między komórkami szpiczaka i komórkami podścieliska, które odgrywa ważną rolę w stymulacji proliferacji i przeżycia komórek szpiczakowych [14]. Spekuluje się również, że talidomid bezpośrednio hamuje wzrost nowotworowych plazmacytów i komórek podścieliska poprzez uszkodzenie DNA za pośrednictwem wolnych rodników. Najprawdopodobniej ten mechanizm odpowiadał także za teratogenne działanie leku [15]. Na rycinie 1 przedstawiono mechanizm działania leków immunomodulujących w PCM.

Skuteczne działanie przeciwnowotworowe talidomidu stwierdzono już w 1965 roku, ale z powodu coraz bardziej niepokojących doniesień o jego

teratogennym działaniu nie sprawdzono dokładnie jego aktywności przeciwnowotworowej [1]. Ponad trzy dekady później Singhal i wsp. [16] wykazali, że talidomid indukuje odpowiedź u 1/3 pacjentów z opornym na leczenie szpiczakiem. Na podstawie wyników badań *in vitro*, które świadczą o działaniu synergistycznym talidomidu z wieloma innymi lekami, przebadano *in vivo* schematy leczenia skojarzonego w terapii pierwszego lub kolejnych rzutów [14]. Połączenie talidomidu z deksametazonem pozwala na uzyskanie większych odsetków odpowiedzi (do 50%) w krótkim czasie (mediana = 1 miesiąc) [17, 18]. Wykazano również synergistyczne działanie deksametazonu i talidomidu w skutecznym zmniejszaniu stężenia IL-6, która jest najważniejszą cytokiną odpowiedzialną za rozwój szpiczaka [14]. Podawanie łączne talidomidu z chemioterapią, głównie u chorych obciążonych dużym ryzykiem, wywoływało odpowiedź kliniczną u 2/3 pacjentów oraz powodowało wydłużenie przeżycia (mediana przekraczała 18 miesięcy) [19]. W doświadczeniach porównujących skuteczność nowych schematów terapeutycznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem daje większe odsetki odpowiedzi w stosunku do stosowanego



Rycina 1. Mechanizm działania leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytowym

Figure 1. Mechanism of action of immunomodulatory drugs in plasma cell myeloma

schematu winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon (VAD) [20, 21]. Również skojarzone leczenie według schematu cyklofosfamid, talidomid i deksametazon (CTD) znacznie poprawia częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi w stosunku do VAD zarówno przed, jak i po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [22, 23]. W dwóch randomizowanych badaniach, w których porównywano schematy melfalan + prednizon (MP) i MP + talidomid (MPT) zaobserwowano, że leczenie według schematu MPT jest bardziej skuteczne od schematu MP pod względem odsetka odpowiedzi i czasu wolnego od progresji [24, 25]. W aktualnych zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej u chorych poniżej 65. roku życia rekomenduje się zastosowanie w leczeniu indukującym remisję schematu CTD, jeśli planowane jest przeprowadzenie auto-HSCT.

Talidomid okazał się skuteczny nie tylko w leczeniu zaawansowanych postaci szpiczaka, ale również chorych z nieaktywną postacią (*smoldering myeloma*) [26, 27]. W badaniach II fazy nad talidomidem, jako lekiem pierwszego rzutu w monoterapii, odsetek odpowiedzi wynosił około 36%, natomiast przy połączeniu z deksametazonem odsetek ten zwiększył się do 62–72% [27, 28]. Rajkumar i wsp. [26] opisali zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego o 50% u chorych z nieaktywną postacią szpiczaka, a u 34% pacjentów stwierdzano czas wolny od objawów choroby dłuższy niż 2 lata. Podawanie talidomidu w połączeniu z deksametazonem lub cytostatykami okazało się bardziej skuteczne, ponieważ mechanizmy ich działania są różne, co pozwala na przełamanie oporności na chemioterapię [14].

Celem badania przeprowadzonego przez Cavo i wsp. [29] była ocena efektywności i bezpieczeństwa schematu talidomid + deksametazon (TD) w porównaniu ze schematem bortezomib + TD (VTD), stosowanych jako leczenie indukujące przed i po terapii konsolidacyjnej oraz po auto-HSCT u nowo zdiagnozowanych chorych ze szpiczakiem. Badanie obejmowało 474 pacjentów. Po leczeniu indukującym całkowitą lub prawie całkowitą odpowiedź uzyskano u 31% pacjentów w schemacie VTD i u 11% w schemacie TD ($p < 0,0001$). Działania niepożądane III i IV stopnia występowały u większej liczby pacjentów otrzymujących leczenie VTD (56%) w porównaniu z leczeniem TD (33%). Zanotowano również częstsze występowanie neuropatii obwodowej u chorych leczonych VTD (10%) niż TD (2%). Na podstawie badania stwierdzono, że leczenie indukcyjne VTD przed procedurą tandemowego auto-HSCT znacznie poprawia całkowitą lub prawie całkowitą odpowiedź.

W badaniu III fazy HOVON-50 porównywano schemat leczenia VAD ze schematem talidomid + + doksorubicyna + deksametazon (TAD). Badaniem objęto 556 chorych, których podzielono na dwie grupy: pierwsza otrzymała VAD, a druga — TAD. U pacjentów leczonych według schematu TAD uzyskano znacznie większe odsetki odpowiedzi zarówno całkowitych, jak i bardzo dobrych częściowych w porównaniu z pacjentami leczonymi VAD. Talidomid znacznie poprawił przeżycie bez progresji choroby w przypadku stosowania schematu TAD. Również czas przeżycia był dłuższy w grupie leczonej talidomidem, jednak różnica ta nie była istotna [30]. W badaniu przeprowadzonym przez Lokhorsta i wsp. [31] także wykazano znacznie wyższy odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych według schematu TAD w porównaniu z pacjentami otrzymującymi VAD (72% v. 54%; $p < 0,001$).

Rajkumar i wsp. [32] dowiedli, że odsetek odpowiedzi w grupie leczonej TD był znacznie wyższy niż w przypadku monoterapii deksametazonem (63% v. 41%; $p = 0,0017$). Również w innym badaniu zaobserwowano wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi u pacjentów leczonych TD (63%) niż samym deksametazonem (46%; $p = 0,001$) [33].

Talidomid wywołuje liczne działania niepożądane, które są nawet powodem przerwania leczenia. Jednym z najważniejszych działań niepożądanych jest polineuropatia obwodowa, która najczęściej przybiera postać neuropatii czuciowej [34–36]. Mileszkin i wsp. [34] zaobserwowali pojawienie się neuropatii u 41% chorych po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia talidomidem stosowanym we wzrastających dawkach. Natomiast Tosi i wsp. [35] stwierdzili neuropatię u 75% pacjentów już po roku stosowania talidomidu. Zaobserwowano, że pojawienie się neuropatii w przebiegu leczenia talidomidem zależy od okresu terapii i stosowanej dawki leku [34, 36]. Występują także objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zaparcia, nudności i wymioty. Natomiast do działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego i naczyniowego należą: małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość i zakrzepica żylna. Ta ostatnia wymaga stosowania odpowiedniej profilaktyki u chorych leczonych talidomidem [37].

Lenalidomid

Kolejny lek immunomodulujący — lenalidomid — jest syntetycznym związkiem powstałym w wyniku zmiany struktury chemicznej talidomidu w celu poprawy skuteczności i ograniczenia jego działań niepożądanych [38]. W wielu badaniach wykazano, że lenalidomid moduluje różne składniki układu

immunologicznego poprzez zmianę produkcji cytokin, kostymulację limfocytów T oraz zwiększenie cytotoxyczności komórek NK. Hamuje on produkcję cytokin prozapalnych $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-12, a zwiększa produkcję cytokin przeciwzapalnych (IL-10). Zahamowanie wydzielania $TNF\alpha$ przez lenalidomid jest do 50 000 razy większe w porównaniu z talidomidem [38]. Dokładny mechanizm hamowania wydzielania $TNF\alpha$ przez ten lek nie jest znany. Wykazano, że talidomid powoduje wzrost degradacji mRNA dla $TNF\alpha$, możliwe, że i lenalidomid działa w podobny sposób [10].

Lenalidomid działa na limfocyty T przez kostymulujący szlak B7-CD28. Kostymulowane limfocyty T prowadzą do zwiększenia odpowiedzi Th1 typu cytotoxycznego, powodując zwiększenie wydzielania $IFN-\gamma$ i IL-2, które z kolei stymulują proliferację klonalną limfocytów T [39, 40]. W badaniu przeprowadzonym przez Davies i wsp. [41] wykazano, że wzrost stężenia IL-2 i $IFN-\gamma$ prowadzi do zwiększenia liczby i aktywności komórek NK. Komórki te następnie powodują nasiloną licę komórek szpiczaka. Lenalidomid stymuluje zarówno cytotoxyczne limfocyty T CD8+, jak i pomocnicze limfocyty T CD4+. Wpływ na pomocnicze limfocyty T, który może wzmacniać odporność przeciwnowotworową typu Th1, został dowiedziony w modelach zwierzęcych w odpowiedzi na szczepionki komórek nowotworowych [42, 43]. Udowodniono również, że lenalidomid 50–2000 razy silniej niż talidomid pobudza proliferację limfocytów T oraz 5–100 razy silniej zwiększa wydzielanie IL-2 i $IFN-\gamma$ [42].

Lenalidomid, podobnie jak talidomid, obniża ekspresję VCAM-1 i ICAM-1 na powierzchni komórek, prowadząc do zahamowania adhezji pośredniczącej w przekaznictwie sygnałów między komórkami oraz hamując produkcję cytokin mikrośrodowiska szpiku, które inicjują wzrost i przetrwanie komórek szpiczaka, a także mogą być zaangażowane w rozwój oporności na leki [43]. Czynniki wzrostu powstałe w wyniku oddziaływania komórek szpiczakowych z komórkami podścieliska obejmują IL-6, VEGF i $TNF\alpha$. Wydzielana IL-6 jest czynnikiem stymulującym limfocyty B do proliferacji, odgrywającą również istotną rolę w adhezji komórkowej. Chauhan i wsp. [44] wykazali w doświadczeniach *in vitro*, że adhezja komórek szpiczaka do komórek podścieliska spowodowała 5–15-krotny wzrost wydzielania IL-6. Mimo że IL-6 bierze udział w rozwoju prawidłowych limfocytów B, nadprodukcja tej cytokiny jest uważana za istotny element w patogenie choroby. Wyniki badania ekspresji genów przez Mitsiadesa i wsp. [45] potwierdziły indukcję genów IL-6 przez komórki podścieliska podczas

adhezji komórek szpiczakowych z komórkami podścieliska. Jądrowy czynnik transkrypcyjny κB ($NF\kappa B$, *nuclear factor kappa B*) jest uznawany za istotny element pobudzający transkrypcję IL-6 przez komórki podścieliska. Lenalidomid powoduje hamowanie wydzielania IL-6 przez hamowanie $NF\kappa B$, jak również poprzez bezpośredni wpływ na produkcję IL-6. Hamowanie $NF\kappa B$ jest wyzwalane przez obniżenie $TNF\alpha$, co prowadzi do zahamowania transkrypcji IL-6 [46]. Lenalidomid, hamując ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), który jest czynnikiem wzrostu i przeżycia komórek szpiczakowych, hamuje czynność $NF\kappa B$. Białko IGF-1 reguluje proliferację, różnicowanie i apoptozę [47, 48]. Wykazano również, że IGF-1 wzmacnia proliferacyjne i antyapoptyczne działanie IL-6 [49]. Wymienione wielokierunkowe mechanizmy oddziaływania lenalidomidu tłumaczą jego istotną skuteczność przeciwszpiczakową. Lek wykazuje także działanie antyangiogenne poprzez skuteczne hamowanie VEGF i bFGF, nawet w niewielkich stężeniach [48].

Mitsiades i wsp. [50] wykazali, że lenalidomid indukuje apoptozę w komórkach szpiczaka poprzez aktywację kaspazy 8 i zwiększenie wrażliwości na apoptozę zależną od Fas. Aktywacja kaspazy 8 prowadzi do uwolnienia cytochromu c z mitochondriów, a następnie do aktywacji kaspazy 3. Aktywacja tych kaspaz prowadzi do degradacji organelli i komórkowego DNA, powodując perforację błony komórkowej i śmierć komórki. Wykazano również, że białka antyapoptyczne, takie jak cIAP-2 i FLIP, hamują aktywację kaspazy 8 w komórkach szpiczaka. W badaniu przeprowadzonym przez Mitsiadesa i wsp. [50] zaobserwowano, że lenalidomid obniża ekspresję tych białek. Ekspresja cIAP-2 może być regulowana przez czynnik transkrypcyjny $NF\kappa B$, który jest hamowany przez lenalidomid. Stwierdzono, że aktywacja kaspaz przez lenalidomid jest wzmacniana dzięki synergistycznemu działaniu z deksametazonem, który aktywuje kaspazę 9. Następnie obie te kaspazy (8 i 9) prowadzą do nasilonej aktywacji kaspazy 3, która inicjuje programowaną śmierć komórki. Ważną rolę w mitochondrialnym szlaku apoptotycznym odgrywają także rodziny białek Bcl-2. Podrodzina Bcl-2 (Bcl-2 i Bcl-XL) hamuje apoptozę, natomiast podrodzina Bax (Bax, Bak, Bok i Bcl-XS) i podrodzina BH3 (Bad, Bid, Bik, Bim, Noxa, Puma) indukują apoptozę. Stwierdzono, że leczenie lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem prowadzi do fosforylacji Bcl-2 i zwiększenia ekspresji Bax, Bad i dwóch izoform białka Bim, w tym Bi-mEL i BimL [50, 51].

Gandhi i wsp. [52] zaobserwowali w badaniach *in vitro*, że lenalidomid wywołuje zahamowanie cy-

klu komórkowego w fazie G0/G1. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że lenalidomid stymuluje ekspresję wielu genów supresorowych, między innymi p21, p27 oraz rodziny Egr (Egr1, Egr2, Egr3). Indukcja tych genów supresorowych przyczynia się do zatrzymania cyklu komórkowego komórek nowotworowych. W przypadku zastosowania schematu leczenia lenalidomid + deksametazon w niektórych liniach komórkowych dochodziło do synergistycznej aktywacji genów supresorowych [14, 53]. Lenalidomid zakłócał również szlak sygnałowy PIK3/Akt, który odgrywa kluczową rolę w przeżyciu komórek [52].

Kolejnym patomechanizmem zaangażowanym w rozwój szpiczaka jest aktywacja osteoklastów, która prowadzi do zwiększonej resorpcji kości i powstania ognisk osteolizy. Uważa się, że główną przyczyną wzmoczonej osteolizy jest zaburzenie równowagi układu RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) z osteoprotegeryną (OPG) przez komórki nowotworowe. Komórki szpiczaka zmieniają metabolizm kości w wyniku zwiększenia ekspresji RANKL i obniżenia ekspresji OPG w mikrośrodkowisku szpiku. Zwiększoną aktywacją osteoklastów powodują również chemokiny: MIP (*macrophage inflammatory protein*)-1 β oraz SDF (*stromal cell-derived factor*)-1 β , wytwarzane przez komórki szpiczaka. Wykazano ponadto, że komórki nowotworowe blokują funkcjonowanie osteoblastów przez wydzielanie czynników hamujących, takich jak białko DKK-1 i Sard-2, które hamują drogi przekazu indukowane przez białko Wnt. Dowiedziano, że lenalidomid jest skutecznym lekiem hamującym powstawanie i aktywność osteoklastów. Obniża on ekspresję genu PU.1, zmniejsza wydzielanie RANKL przez komórki podścieliska i normalizuje w surowicy stosunek rozpuszczalnych postaci RANKL i OPG [54–56].

Lenalidomid wpływa również na organizację cytoskieletu komórki poprzez modulację białek rodziny Rho. Najlepiej poznanymi białkami tej ro-

dziny są Cdc42, Rac1 oraz RhoA. Białko Cdc42 uczestniczy w odbieraniu sygnałów z przestrzeni międzykomórkowej i stymuluje wydłużanie filopodiów oraz wpływa na ustalenie polarności komórki podczas ukierunkowanej migracji. Białko Rac1 kontroluje wydłużanie lamellipodiów przez polimeryzację aktyny przy krawędzi wiodącej komórki. Natomiast RhoA stymuluje polimeryzację aktyny przez aktywację białek DRFs (*diaphanous-related formins*), które stymulują dodawanie monomerów aktyny. Rodzina GTP-az Rho jest zaangażowana w takie procesy komórkowe, jak migracja, regulacja transkrypcji, apoptoza oraz adhezja komórkowa. Również dzięki oddziaływaniu na kinazę zależną od Rho stabilizują i koordynują orientację mikrotubul, a także zwiększają kurczliwość struktur włóknistych. Wykazano, że lenalidomid aktywuje białka Rho i Rac1, a także zwiększa tworzenie F-aktyny, natomiast nie wpływa na białko Cdc42. W wielu badaniach dowiedziano, że F-aktyna jest konieczna podczas uwypuklenia błony komórkowej w celu formowania pęcherzyków oraz tworzenia ciałek apoptotycznych [57, 58]. W tabeli 1 podsumowano mechanizmy działania leków immunomodulujących w PCM.

W badaniach I fazy maksymalną tolerowaną dawkę lenalidomidu określono na 25 mg/dobę [59]. W badaniu II fazy z lenalidomidem i deksametazonem u nieleczonych 34 pacjentów ze szpiczakiem wykazano 91% odpowiedzi, przy uzyskanej odpowiedzi całkowitej lub prawie całkowitej bądź bardzo dobrej odpowiedzi częściowej u 38% chorych [60].

W dwóch wieloośrodkowych badaniach wykazano skuteczność lenalidomidu w nawrotowym/opornym szpiczaku, porównując schemat lenalidomid + deksametazon ze stosowaniem samego deksametazonu u 700 chorych z tą postacią choroby. W grupie leczonej schematem lenalidomid + deksametazon w obu badaniach stwierdzono znacznie większy odsetek odpowiedzi (chorzy uzyskujący co najmniej częściową remisję 60% v. 22%; całkowite remisję 15% v. 2%), dłuższy czas wolny od progre-

Tabela 1. Porównanie mechanizmu działania leków immunomodulujących

Table 1. Comparison of mechanism of action of immunomodulatory drugs

Mechanizm działania	Talidomid	Lenalidomid	Pomalidomid
TNF α	↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
IL-2	↑	↑↑	↑↑
IFN- γ	↑	↑↑	↑↑
Stymulacja i proliferacja limfocytów T	↑	↑↑↑	↑↑↑
Aktywność angiogenna	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Działanie leku: ↑ — stymulacja, ↓ — hamowanie; TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; IL-2 — interleukina 2; IFN- γ — interferon gamma

sji choroby (mediana 11,1 v. 4,7 miesiąca) i dłuższy czas całkowitego przeżycia (mediana 35 v. 31 miesięcy). Zaobserwowano ponadto, że odsetek odpowiedzi na leczenie schematem lenalidomid + deksametazon był nieznacznie mniejszy u chorych leczonych wcześniej talidomidem. Nie stwierdzono jednak krzyżowej oporności pomiędzy tymi lekami [61, 62].

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu S0232 grupy SWOG (*Southwest Oncology Group*) porównywano schemat leczenia deksametazon + lenalidomid w grupie 97 pacjentów z grupą 95 pacjentów leczonych tylko deksametazonem u nowo zdiagnozowanych chorych. Schemat leczenia indukującego składał się z trzech 35-dniowych cykli złożonych z deksametazonu w dawce 40 mg/dobę w dniach 1.–4., 9.–12. i 17.–20. oraz lenalidomidu w dawce 25 mg/dobę przez 28 dni lub leczenia deksametazonem. Odsetek odpowiedzi był większy w grupie poddanej terapii lenalidomidem z deksametazonem w stosunku do monoterapii deksametazonem (78% v. 48%, $p < 0,001$), podobnie jak odsetek bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (63% v. 16%, $p < 0,001$). Również odsetek rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby był wyższy u pacjentów leczonych według schematu lenalidomid + deksametazon (78% v. 52%, $p = 0,002$). Natomiast roczne przeżycie całkowite było podobne (94% v. 88%, $p = 0,25$). Wyniki tego badania wykazały większą skuteczność schematu leczenia lenalidomid + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem w terapii pierwszego rzutu u chorych na szpiczaka [63].

Wang i wsp. [64] przeprowadzili badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu lenalidomid + deksametazon u chorych wcześniej leczonych talidomidem. Na podstawie wyników stwierdzono brak wpływu wcześniejszego stosowania talidomidu na całkowite przeżycie chorych. Wykazano również, że toksyczność leczenia za pomocą schematu lenalidomid + deksametazon nie zależała od uprzednio podanego talidomidu. Dlatego też możliwe jest stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których leczenie talidomidem nie przyniosło efektu. Wyniki kolejnych badań wskazują, że lenalidomid w połączeniu z deksametazonem może „odwracać” złe rokowanie, które wiąże się z delecją chromosomu 13q i t(4;14), nie zmienia natomiast niekorzystnego rokowania związanego z delecją 17p13 [65].

Palumbo i wsp. [66] w przeprowadzonym badaniu wykazali, że zastosowanie lenalidomidu po bortezomibie jest bardzo skuteczne w leczeniu pod-

trzymującym u pacjentów ze szpiczakiem. Badaniem objęto 102 chorych w wieku 65–75 lat. Leczenie indukujące według schematu bortezomib + doksorubicyna + deksametazon (PAD) opierało się na czterech 21-dniowych cyklach: bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 16., doksorubicyna w dawce 30 mg/m² w dniu 4. i deksametazon w dawce 40 mg/dobę w cyklu pierwszym w dniach 1.–4., 8.–11. i 15.–18., a w cyklach od drugiego do czwartego w dniach 1.–4. Następnie wykonano auto-HSCT. Leczenie konsolidacyjne schematem lenalidomid + prednizon (LP) zawierało cztery 28-dniowe cykle, w tym lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1.–21. co 28 dni oraz prednizon w dawce 50 mg co drugi dzień, a następnie sam lenalidomid w dawce 10 mg/dobę w dniach 1.–21. jako leczenie podtrzymujące, aż do nawrotu choroby. Analiza wyników po leczeniu zgodnie ze schematem PAD ujawniła bardzo dobrą częściową odpowiedź u 58% pacjentów, a u 13% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź. Natomiast po leczeniu według schematu LP i dalszym leczeniu podtrzymującym lenalidomidem u 86% chorych obserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź, a u 66% — całkowitą odpowiedź. Po 21-miesięcznej obserwacji 2-letni wskaźnik przeżycia bez progresji wyniósł 69%, a 2-letni wskaźnik całkowitego przeżycia — 86%. Na podstawie wyników tego badania wykazano, że stosowanie bortezomibu w leczeniu indukującym remisję przed auto-HSCT, a następnie lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym jest skutecznym schematem terapeutycznym u chorych na szpiczaka [66].

Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych po stosowaniu lenalidomidu jest mielosupresja. W badaniu przeprowadzonym przez Dimopoulou i wsp. [62] wykazano wystąpienie działań toksycznych III i IV stopnia, które obejmowały neutropenię, trombocytopenię i anemię. Objawy te wystąpiły u większego odsetka pacjentów, którzy byli leczeni lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem. Neutropenia, trombocytopenia i anemia wystąpiły odpowiednio u 25%, 9,7% i 8% pacjentów leczonych według schematu lenalidomid + deksametazon, natomiast odpowiednio u 2,3%, 4% i 6,9% pacjentów poddanych monoterapii deksametazonem. W badaniu obserwowano również występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej u 11,4% pacjentów w grupie objętej leczeniem lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu z 4,6% pacjentów leczonych deksametazonem. W tabeli 2 podsumowano wyniki badań III fazy z użyciem leków immunomodulujących u chorych na PCM.

Pomalidomid

Najnowszym przedstawicielem grupy leków immunomodulujących jest pomalidomid. Obecnie znajduje się on we wczesnych fazach badań klinicznych dla kilku wskazań, w tym dla PCM, mielofibrozy, niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i nowotworów litych. Pomalidomid wykazuje silną aktywność przeciwszpiczakową, zarówno bezpośrednio wobec komórek nowotworowych, jak i komórek mikrośrodowiska szpiku kostnego. Działa stymulująco na limfocyty T, wzmacniając w ten sposób antygenowo swoistą odpowiedź typu Th1 *in vivo* [43]. W zależności od dawki indukuje komórki NK, które pośredniczą w apoptozie komórek nowotworowych w liniach komórkowych szpiczaka *in vitro* [41, 67]. Pomalidomid i lenalidomid tłumią proliferację i funkcję limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+FoxP3+ (Treg) oraz zmniejszają wydzielanie IL-2, która ułatwia generację Treg [68]. Dowiedziono, że leczenie pomalidomidem zmniejsza liczbę Treg u myszy, ograniczając stan tolerancji immunologicznej, jaki jest obserwowany u chorych na nowotwory. Ponadto powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w komórkach plazmatycznych przez aktywację p21^{WAF-1} [53] oraz indukuje apoptozę komórek plazmatycznych przez aktywację kaspazy 8 i obniżenie aktywacji szlaku NFκB [50].

Stwierdzono, że zwiększenie odpowiedzi przeciwnowotworowej w połączeniu z deksametazonem

może wynikać z faktu, że deksametazon aktywuje kaspazę 3, która działa synergistycznie na apoptozę komórek wywołaną przez pomalidomid [69]. Podobnie jak pozostałe leki immunomodulujące, pomalidomid hamuje również adhezję komórek nowotworowych do komórek zrębu i wydzielanie cytokin, w tym IL-6 [14]. Skutecznie hamuje także różnicowanie osteoklastów poprzez PU.1. [70]. Kolejnym celem działania pomalidomidu może być cyklooksygenaza-2 (COX-2), która ulega znacznej aktywacji u pacjentów ze szpiczakiem i wiąże się ze złym rokowaniem. Ponadto lek hamuje produkcję COX-2 i prostaglandyn w ludzkich monocytach [71, 72].

Pomalidomid wykazał również znaczącą aktywność w nawrotowym lub opornym szpiczaku. W I fazie badań ustalono, że jest on dobrze tolerowany w dawkach 1–5 mg/dobę [73, 74]. W *Mayo Clinic* przeprowadzono badania oceniające skuteczność pomalidomidu stosowanego w połączeniu z deksametazonem u 60 pacjentów z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka. Pomalidomid stosowano w dawce 2 mg/dobę w dniach 1.–28. Deksametazon był podawany w dawce 40 mg/dobę w dniach 1., 8., 15., 22. w każdym cyklu. Wszyscy chorzy otrzymywali 325 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Odpowiedź uzyskano u 38 chorych (63%), w tym całkowitą — u 3 pacjentów (5%), bardzo dobrą częściową — u 17 (28%) i częściową — u 18 (30%). Co ważne,

Tabela 2. Wyniki badań klinicznych III fazy dotyczących stosowania leków immunomodulujących u chorych na szpiczaka plazmacytowego

Table 2. Results of phase III clinical study of immunomodulatory drugs in patients with plasma cell myeloma

Badanie	n	OR (%)	CR (%)	VGPR/nCR (%)	PFS (mies.)	OS (mies.)	Referencje
HOVON-50							
VAD v. TAD							
VAD	268	79	23	31	25	60	Lokhorts
TAD	268	88	31	32	34	73	[30]
		p = 0,05	p = 0,04	p = 0,05	p = 0,001	p = 0,77	
LEN + DEX v. DEX							
LEN + DEX	177	61	14,1	10,1	11,1	29,6	Weber
DEX	176	19,9	0,6	1,1	4,7	20,2	[63]
		p < 0,001	p < 0,001		p < 0,001	p < 0,001	
LEN + DEX v. DEX							
LEN + DEX	176	60,2	15,9	8,5	11,3	Nie osiągnięto	Dimopoulos
DEX	175	24	3,4	1,7	4,7	20,6	[62]
		p < 0,001	p < 0,001				

VAD — winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; TAD — talidomid, doksorubicyna, deksametazon; LEN (*lenalidomide*) — lenalidomid; DEX (*dexamethasone*) — deksametazon; n — liczba pacjentów; OR (*overall response*) — ogólna odpowiedź; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa odpowiedź; nCR (*near-complete response*) — prawie całkowita odpowiedź; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie bez progresji choroby; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia

w badaniu tym zaobserwowano odpowiedź u 40% pacjentów opornych na lenalidomid, 37% pacjentów opornych na talidomid i 60% pacjentów opornych na bortezomib. Odpowiedź stwierdzono także u 74% chorych obciążonych wysokim ryzykiem markerów cytogenetycznych lub molekularnych. Mediana przeżycia wynosiła 11,6 miesiąca i nie było znaczących różnic między osobami obciążonymi wysokim ryzykiem choroby i osobami, u których ryzyko to było standardowe. Niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia w stopniu III/IV wystąpiły odpowiednio u 5%, 3% i 32% pacjentów. U jednego chorego wystąpiły powikłania zakrzepowe. Najczęstszymi objawami toksyczności niehematologicznej III lub IV stopnia były zmęczenie (17%) i zapalenie płuc (8%). Natomiast do innych objawów, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów w czasie leczenia, należały: biegunka, zaparcia, hiperglikemia i neuropatia. Wykazano, że toksyczność pomalidomidu była głównie związana z neutropenią, którą obserwowano przeważnie w pierwszych trzech cyklach. W badaniu tym zaobserwowano, że połączenie pomalidomidu z deksametazonem jest bardzo aktywnym i dobrze tolerowanym leczeniem w nawrotowej lub odpornej postaci PCM [75].

Podsumowanie

Przytoczone dane z piśmiennictwa wskazują na wysoką skuteczność talidomidu, lenalidomidu i pomalidomidu w leczeniu szpiczaka. Postęp w poznaniu biologii tego nowotworu przyczynił się do wprowadzenia nowych leków ukierunkowanych nie tylko na komórki nowotworowe, ale również na ich interakcje z mikrośrodowiskiem. Leki te są skuteczne w leczeniu indukującym remisję u nowo zdiagnozowanych chorych, po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT, w przypadkach oporności na inne stosowane leki, a także w leczeniu podtrzymującym. Różny profil ich działań niepożądanych umożliwia zmianę jednego leku na inny z tej samej grupy. Pomalidomid i lenalidomid nie powodują polineuropatii, która występuje w czasie leczenia talidomidem. Pomalidomid wydaje się najbezpieczniejszym lekiem z tej grupy w przypadku ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Piśmiennictwo

1. Olson K.B., Hall T.C., Horton J., Khung C.L., Hosley H.F. Thalidomide in the treatment of advanced cancer. *Clin. Pharmacol Ther.* 1965; 6: 292–297.
2. Anargyron K., Dimopoulos M.A., Sezer O., Terpos E. Novel antimyeloma agents and angiogenesis. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 677–689.
3. D'Amanto R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 4082–4085.
4. Kenyon B.M., Browne F., D'Amanto R.J. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp. Eye. Res.* 1997; 64: 971–978.
5. Vacca A., Ribatti D., Presta M. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential and matrix metalloproteinase 2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 3064–3073.
6. Andersen N.F., Standal T., Nielsen J.L. i wsp. Syndecan and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. *Br. J. Hemat.* 2005; 28: 210–217.
7. Minchinton A.L., Fryer K.H., Wendt K.R., Clow K.A., Hayes M.M. The effect of thalidomide on experimental tumors and metastases. *Anti. Cancer Drugs.* 1996; 7: 339–343.
8. Mc Hugh S.M., Rifkin I.R., Deighton J. i wsp. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 99: 160–167.
9. Moller D.R., Wysocka M., Greenlee B.M. i wsp. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J. Immunol.* 1997; 64: 971–978.
10. Moreira A.L., Sampaio E.P., Zmuidzinis A. i wsp. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J. Exp. Med.* 1993; 177: 1675–1680.
11. Turki B.E., Jiang H., Liu J.O. Binding of thalidomide to alpha I-acid glycoprotein may be involved in its inhibition of tumor necrosis factor alpha production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 7552–7556.
12. Bartlett J.B., Dredge K., Dalgleish A.G. The evaluation of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 314–322.
13. Corral L.G., Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58 (supl. I): 107.
14. Hideshima T., Chauhan D., Shima Y., Raju N., Davies F.E. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943–1950.
15. Parman T., Wiley M.J., Wells P.G. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat. Med.* 1999; 5: 582–585.
16. Singal S., Mehta J., Desikan R. i wsp. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1565–1571.
17. Palumbo A., Bertola A., Falco P. i wsp. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Haematol. J.* 2004; 5: 318–324.
18. Dimopoulos M., Zervas K., Kouvatseas G. i wsp. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 991–995.
19. Moehler T.M., Neben K., Benner A. i wsp. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 3846–3848.
20. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D. i wsp. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern. Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–436.
21. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. Superiority of Thalidomide and Dexamethasone over Vincristine-Doxorubicine-Dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 35–39.

22. Lokhorst H.M., Schidt-Wolf I., Sonneveld P. i wsp. Thalidomide in induction treatment increase the very good partial remission rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93: 124–127.
23. Morgan G.J., Davies F.E., Owen R.G. Thalidomide combinations improves response rate: results of the MRC IX study. *Blood* 2007; 110: abstrakt 450.
24. Palumbo A., Bringhen S., Caravita T. i wsp. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
25. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. i wsp. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
26. Rajkumar S.V., Gertz M.A., Lacy M.Q. i wsp. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 775–779.
27. Weber D., Rankin K., Gavino M. i wsp. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 16–19.
28. Cavo M., Zamagni E., Tosi P. i wsp. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 826–831.
29. Cavo M., Tacchetti P., Francesca P. i wsp. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075–2085.
30. Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. i wsp. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 1113–1120.
31. Lokhorst H.M., Wolf-Schmidt I., Sonneveld P. i wsp. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Hematologica* 2008; 93: 124–127.
32. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D., Fonseca R., Greipp P.R. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–436.
33. Rajkumar S.V., Rosinal L., Hussein M. i wsp. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2171–2177.
34. Mileskin L., Stark R., Day B., Seymour J.F., Zeldis J.B., Prince H.M. Development on neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4507–4517.
35. Tosi P., Zamagni E., Cellini C. i wsp. Neurological toxicity of long-term (> 1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 212–216.
36. Offidani M., Corvatta L., Marconi M. i wsp. Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 403–409.
37. Dmoszyńska A. Talidomid — nowe możliwości leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematologica Polonica* 2000; 31: 5–9.
38. Corral L.G., Haslet P.A., Muller G.W. Differential cytokine modulation and T-cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J. Immunol.* 1999; 163: 380–386.
39. LeBlanc R., Hideshima T., Catley L.P. Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 2004; 103: 1787–1790.
40. Dredge K., Marriott J.B., Todryk S.M. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. *J. Immunol.* 2002; 168: 4914–4919.
41. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98: 210–216.
42. Hideshima T., Anderson K.C. Preclinical studies of novel targeted therapies. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2007; 21: 1071–1091.
43. Gupta D., Treon S.P., Shima Y. i wsp. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15: 1950–1961.
44. Chauhan D., Uchiyama H., Akbarali Y. i wsp. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kappa B. *Blood* 1996; 87: 1104–1112.
45. Mitsiades C.S., Mitsiades N.S., Richardson P.G. i wsp. 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: 950–968.
46. Hideshima T., Chauhan D., Richardson P. i wsp. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 16 639–16 647.
47. Dredge K., Marriott J.B., Macdonald C.D. i wsp. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 1166–1172.
48. Teo S.K., Stirling D.I., Zeldis J.B. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *Drug Discov. Today* 2005; 10: 107–114.
49. Jelinek D.F., Witzig T.E., Arendt B.K. A role for insulin-like growth factor in the regulation of IL-6-responsive human myeloma cell line growth. *J. Immunol.* 1997; 159: 487–496.
50. Mitsiades N., Mitsiades C.S., Poulaki V. i wsp. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99: 4525–4530.
51. Qian Z., Zhang L., Cai Z. i wsp. Lenalidomide synergizes with dexamethasone to induce growth arrest and apoptosis of mantle cell lymphoma cells in vitro and in vivo. *Leuk. Res.* 2010; 35: 380–386.
52. Gandhi A.K., Kang J., Naziruddin S., Parton A., Schafer P.H., Stirling D.I. Lenalidomide inhibits proliferation of Namalwa CSN. 70 cells and interferes with Gab1 phosphorylation and adaptor protein complex assembly. *Leuk. Res.* 2006; 30: 849–858.
53. Escoubet-Lozach L., Lin I.L., Jensen-Pergakes K. i wsp. Pomalidomide and lenalidomide induce p21^{WAF-1} expression in both lymphoma and multiple myeloma through a Lsd1-mediated epigenetic mechanism. *Cancer Res.* 2009; 69: 7347–7356.
54. Hideshima T., Bergsagel W., Kuehl W., Anderson K.C. Advances in biology of multiple myeloma: clinical application. *Blood* 2004; 104: 607–618.

55. Terpos E., Dimopoulos M.A., Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 1875–1884.
56. Breitzkreutz I., Raab M.S., Vallet S. i wsp. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factor and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1224–1932.
57. Hall A., Nobes C.D. Rho GTPases: molecular switches that control the organization and dynamics of the action cytoskeleton. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2000; 355: 965–970.
58. Xu Y., Li J., Ferguson G.D. i wsp. Immunomodulatory drugs reorganize cytoskeleton by modulating Rho GTPases. *Blood* 2009; 114: 338–345.
59. Richardson P., Blood E., Mitsiades C. i wsp. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458–3464.
60. Rajkumar S., Hayman S., Lacy M. i wsp. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050–4053.
61. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. i wsp. Multiple myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2123–2132.
62. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Multiple myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2133–2142.
63. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. i wsp. Lenalidomide and high-dose dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010; 116: 5838–5841.
64. Wang M., Dimopoulos M.A., Chen C. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myelomaregardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008; 112: 4445–4451.
65. Bahlis N., Song K., Trieu Y. i wsp. Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by del 13q and t(4;14) but not del 17p13 in multiple myeloma: results of the Canadian MM016 trial. *Blood* 2007; 110: abstrakt 3597.
66. Palumbo A., Gay F., Falco P. i wsp. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 800–807.
67. Zhu D., Corral L.G., Fleming Y.W., Stein B. Immunomodulatory drugs Revlimid (lenalidomide) and CC-4447 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008; 57: 1849–1859.
68. Galustian C., Meyer B., Labarthe M.C. i wsp. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58: 1033–1045.
69. Sharma S., Lichtenstein A. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms by analysis of mutant glucocorticoid receptors. *Blood* 2008; 112: 1338–1345.
70. Anderson G., Gries M., Kurihara N. i wsp. Thalidomide derivative CC-4047 inhibits osteoclast formation by down-regulation of PU.1. *Blood* 2006; 107: 3098–3105.
71. Ladeto M., Vallet S., Trojan A. i wsp. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is frequently expressed in multiple myeloma and is an independent predictor of poor outcome. *Blood* 2005; 105: 4784–4791.
72. Ferguson G.D., Jensen-Pergakes K., Wilkey C. i wsp. Immunomodulatory drug CC-4047 is a cell-type and stimulus-selective transcriptional inhibitor of cyclooxygenase 2. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 210–220.
73. Schey S.A., Fields P., Bartlett J.B. i wsp. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3269–3276.
74. Streetly M.J., Gyertson K., Daniel Y. i wsp. Alternate day pomalidomide retains antimyeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 41–51.
75. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. i wsp. Pomalidomide (CC-4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5008–5014.