

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616-006.441.04:577.21.08

### **МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ С del(5q) И ЛЕНАЛИДОМИД**

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, Е.В. Петрова

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА,  
Санкт-Петербург

Представлены результаты клинических исследований, в которых была изучена эффективность леналидомида у больных миелодиспластическим синдромом (МДС). Полученные данные свидетельствуют о преимущественном ответе больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с делецией длинного плеча 5-й хромосомы — del(5q). Снижение интенсивности переливаний донорских эритроцитов и количества aberrантных клеток обусловлено непосредственным воздействием леналидомида на клетки патологического клона. Прогрессия МДС и трансформация в острый миелоидный лейкоз отражают биологическую гетерогенность МДС с del(5q) и являются результатом персистенции примитивных гемопоэтических клеток aberrантного клона при полном цитогенетическом ответе. Леналидомид является перспективным препаратом для лечения больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS рисков с делецией del(5q), нуждающихся в регулярных переливаниях донорских эритроцитов.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, делеция (5q), леналидомид

#### **MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME WITH DEL(5Q) AND LENALIDOMIDE**

S.V. Gritsaev, I.S. Martinkevitch, E.V. Petrova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

**S u m m a r y.** The paper provides the data of some trials in which the effectiveness of lenalidomide for patients with MDS was studied. Lenalidomide is an immunomodulatory drug with clinical effectiveness for therapy of patients with low and intermediate-1 IPSS risk de novo MDS with del(5q) and dependence from regular blood transfusions. The decrease in the number of red blood cells transfusions and existence of cytogenetic response are the result of direct impact of lenalidomide on del(5q) cells. The cases of MDS progression such as AML transformation are the consequence of MDS with del(5q) genetic heterogeneity and persistence of primitive stem cells above complete cytogenetic response. Lenalidomide is a perspective drug for treatment of patients with low and intermediate-1 IPSS MDS with del(5q).

**Key words:** myelodysplastic syndromes, deletion (5q), lenalidomide

Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний миелоидной природы. Несмотря на многообразие морфологических и молекулярно-генетических изменений, все случаи МДС объединяет наличие трех признаков, присущих всем вариантам. Это диспластические изменения не менее чем в 10% клеток костного мозга (КМ) одного или нескольких ростков миелопоэза, неэффективный гемопоэз в виде несоответствия между нормальной или повышенной клеточностью КМ и цитопенией в периферической крови и риск прогрессии с нарастанием количества бластных клеток и трансформацией в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1].

Вариабельность МДС отражена в многочисленных прогностических системах, в частности в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) органов кроветворной и лимфоидной тканей [2]. В классификации ВОЗ в отличие от Франко-Американо-Британской классификации количество бластных клеток, разграничивающее МДС

и ОМЛ, снижено с 30 до 20%. Из состава МДС выведен хронический миеломоноцитарный лейкоз. Кроме того, впервые хромосомная aberrация была использована для выделения самостоятельного варианта МДС. Речь идет о МДС с изолированной del(5q), или 5q-синдроме, выявляемом у 4—5% больных. Отличительным признаком МДС с изолированной del(5q) является интерстициальная del(5q) в сегменте q13—q33, наиболее часто представленная вариантами del(5)(q13q31), del(5)(q13q33) и del(5)(q22q35).

Основанием для выделения из группы рефрактерных анемий отдельного варианта послужила выраженная ассоциация между гематологическими и цитогенетическими показателями, впервые описанная Н. van den Berghe и соавт. [3]. Для больных с del(5q) характерными признаками являются макроцитарная анемия, овальные макроциты, нормальное или несколько сниженное количество лейкоцитов, нормальное или повышенное количество тромбоцитов, гипоплазия эритроидного ростка и микромегакарициты с гиполобулярным ядром округлой или овальной формы. Данный вариант МДС встречается преимущественно у женщин.

Сужение границ 5q-синдрома до случаев первичного МДС с количеством бластных клеток в КМ менее 5% [4] позволило сформировать группу больных не только с идентичными морфологическими признаками, но и с благоприятным клиническим

#### **Для корреспонденции:**

Грицаев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России.  
Адрес: 193024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.  
Телефон: +7(812)717-54-68.  
E-mail: gritsaevsv@mail.ru

течением с низкой вероятностью трансформации в ОМЛ. Правомочность подобного подхода обоснована однородным составом больных, основу которого составляет уникальный биологический фенотип в виде общего делетированного региона (common deleted region, CDR) размером 1,5 Mb, локализованного в районе 5q32-q33 между генами *D5S413* и *GLRA1* и содержащего 44 гена [4]. Необходимо отметить, что ни в одном из генов неделетированного аллеля CDR не выявлено мутаций. Для 5q-синдрома характерно снижение экспрессии генов, что согласуется с потерей одного из аллелей. Феномен гаплонедостаточности установлен для генов *SPARC* (secreted protein acidic and rich in cysteine/osteonectin/BM40) и *RPS14* (ribosomal protein S14), микроРНК *miR-145* и *miR-146a* [5, 6]. Гаплонедостаточность генов рассматривают как молекулярное событие, определяющее гематологический фенотип 5q-синдрома и, возможно, инициирующее его возникновение [7—9]. *In vitro* была продемонстрирована возможность индукции дизэритропоэза и макроцитарной анемии при гаплонедостаточности гена *RPS14* [8].

Нарушение активности гена *RPS14*, приводящее к деплеции рибосомного протеина S14 [8], и ряда других генов, принимающих участие в функционировании рибосом [10], позволяет рассматривать 5q-синдром как болезнь нарушенного биогенеза рибосом [7, 9]. Дисбаланс в биогенезе рибосом индуцирует связывание MDM2 (human homolog of the mouse double minute 2, ключевой негативный регулятор p53) свободными рибосомными белками, вследствие чего блокируется сигнальный путь MDM2-p53. Нарушение процесса деградации p53 сопровождается повышением его уровня и приводит к апоптозу, в частности, эритроидных предшественников [11—13]. Предполагается, что рибосомный стресс и активация p53 играют ведущую роль в формировании дефектного эритропоэза и повышенного апоптоза, т.е. признаков, характерных для 5q-синдрома. В свою очередь гаплонедостаточность генов *miR-145* и *miR-146a* посредством усиления продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) может быть причиной, инициирующей нейтропению и повышение количества тромбоцитов [14, 15], т.е. следует предположить, что снижение экспрессии *RPS14*, *miR-145* и *miR-146a* запускает патобиологические механизмы, которые приводят к типичным гематологическим проявлениям 5q-синдрома [16]. Наряду с этим гаплонедостаточность *miR-145* и *miR-146a* обеспечивает доминирование клеток с *del(5q)* [14]. Однако не исключено, что клональная экспансия aberrантных клеток — результат их усиленной адгезии к костно-мозговой нише из-за гаплонедостаточности гена *SPARC*, кодирующего белок с антиадгезивной активностью [7]. Немаловажная роль в подавлении нормального гемопоэза отводится и гемопоэтическому микроокружению [14].

Рассматривая патобиологические и клинико-гематологические особенности 5q-синдрома, необходимо помнить, что *del(5q)* входит в число наиболее часто выявляемых цитогенетических поломок у больных миелоидными неоплазиями. Аберрацию *del(5q)* выявляют у 10—18% больных первичным МДС [5, 17, 18]. При этом в большинстве случаев имеется

комбинация с другими хромосомными аномалиями, что существенно изменяет прогноз заболевания [18, 19]. На этом основании выделяют три цитогенетических варианта с *del(5q)*: изолированную делецию в сочетании с одной дополнительной хромосомной поломкой и в составе комплексного кариотипа [20]. Увеличение числа аберраций, так же как и количества костно-мозговых бластных клеток, сопровождается повышением вероятности трансформации в ОМЛ и снижением выживаемости [17, 18, 21—23]. 5q-синдром является частью группы с изолированной *del(5q)* и имеет четко очерченную клинико-гематологическую картину. Наличие избытка бластных клеток в КМ и/или дополнительных хромосомных повреждений служит основанием для верификации одного из соответствующих морфологическим находкам вариантов МДС, но не 5q-синдрома. Ухудшение течения заболевания у больных ОМЛ и другими, нежели 5q-синдром, вариантами МДС с *del(5q)* обусловлено другим биологическим фенотипом с выраженной генетической нестабильностью. Областью локализации CDR у этих больных является 5q31.1 между генами *ИЛ-9* и *EGR-1* [24], а гаплонедостаточность генов *EGR-1* (early growth response 1) и гена-супрессора опухоли *CTNNA1* ( $\alpha$ -catenin) сопряжена с высоким риском прогрессии в ОМЛ [25].

Обязательным этапом после диагностики МДС является верификация прогностического варианта. Совокупность клинических данных и результатов лабораторных исследований позволяет прогнозировать риск трансформации в ОМЛ. Выбор интенсивности и вида терапевтического пособия зависит от возраста, характера сопутствующих заболеваний и потребности в переливаниях донорских эритроцитов, клеточности и фиброза КМ, количества бластных клеток и числа ростков миелопоэза с признаками дисплазии, числа и степени тяжести цитопений, характера молекулярно-генетических повреждений и ряда других показателей.

Лечение больных МДС с неблагоприятным прогнозом, большинство из которых имеет повышенное количество бластных клеток в КМ, направлено на предупреждение дальнейшей прогрессии в ОМЛ. Напротив, целью терапии больных низкого риска является коррекция цитопении и прежде всего анемии. Для снижения зависимости от переливаний донорских эритроцитов и профилактики перегрузки организма посттрансфузионным железом назначают эритропоэзстимулирующие, иммуносупрессивные и гипометилирующие препараты. Ответ на указанные средства зависит от определенных условий, в частности концентрации эндогенного эритропоэтина (ЭПО).

Несмотря на благоприятный прогноз, у большинства больных МДС низкого риска с *del(5q)* постепенно развивается потребность в регулярных трансфузиях, что сопровождается значимым ухудшением выживаемости и увеличением риска лейкозной трансформации [21, 23]. Терапия рекомбинантным ЭПО больных с 5q-синдромом малоэффективна из-за высокой концентрации эндогенного ЭПО в сыворотке крови вследствие сниженной его утилизации [7]. Уменьшение тяжести анемии и интенсивности

переливаний эритроцитной массы вплоть до отказа от трансфузий отмечено при подкожном назначении малых доз цитарабина [26]. Однако в ряде руководств, включая NCCN [27], больным МДС низкого или промежуточного-1 IPSS риска или очень низкого, низкого и промежуточного WPSS риска с интерстициальной del(5q), изолированной или с дополнительными хромосомными aberrациями, зависимым от переливаний донорских эритроцитов, рекомендовано назначение леналидомида (Ревлимид®) ("Селджен", Швейцария).

Это обусловлено тем, что леналидомид по этим показаниям был зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration, США) в декабре 2005 г. В настоящее время в странах Европейского союза и РФ препарат не зарегистрирован для лечения больных МДС. Ожидается, что Европейское медицинское агентство (European Medical Agency, EMEA) регистрирует леналидомид для лечения больных МДС в конце 2013 г. Тем не менее имеющиеся данные представляют значительный интерес, так как позволяют существенно расширить представления о МДС в целом и вариантах с del(5q) в частности.

Леналидомид, будучи иммуномодулирующим препаратом, имеет более благоприятный профиль переносимости, нежели талидомид, включая периферическую нейропатию, сонливость, запоры. Препарат быстро абсорбируется в пищеварительном тракте. Прием пищи не влияет на его абсорбцию, но снижает максимальную концентрацию в плазме на 36%. Период полужизни леналидомида составляет 3 ч, и основная его часть выводится через почки в неизменном виде.

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких клинических исследований, позволяющие получить достаточно полное представление об основных терапевтических эффектах леналидомида у больных МДС (см. таблицу).

Первым было открытое одноцентровое исследование II фазы MDS-001 (см. таблицу) по изучению безопасности и эффективности леналидомида у 43 больных МДС с концентрацией гемоглобина менее 100 г/л или зависимостью от регулярных переливаний эритроцитов. У включенных в исследование больных не получен ответ на ранее проведенную терапию рекомбинантным ЭПО или концентрация эндогенного ЭПО в сыворотке крови превышала 500 МЕ/л. Леналидомид назначали ежедневно в дозе 10 или 25 мг либо по 10 мг в течение 21 дня из 28-дневного цикла. Ответ оценивали по критериям IWG [28]. Основные результаты исследования были следующими. Во-первых, у 56% больных был зарегистрирован гематологический ответ. При этом основная часть больных, нуждавшихся в регулярных трансфузиях, стала независимой от переливаний донорских эритроцитов. Во-вторых, выявлена зависимость ответа от варианта кариотипа. Эритроцитарный ответ зарегистрировали у 83% больных с del(5q) против 57% больных с нормальным кариотипом и 12% больных с другими хромосомными aberrациями. И наконец у большинства больных с del(5q31.1) констатировали цитогенетический ответ, включая 75% больных с полным ответом, у которых при стандартном цитогенетическом и FISH (fluorescent *in situ*

hybridization) исследованиях клетки с aberrантным кариотипом не обнаружены [29].

Эффективность леналидомида у больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с del(5q) и зависимостью от переливаний была подтверждена в многоцентровом исследовании MDS-003 [30]. Гематологический ответ со снижением интенсивности трансфузионной терапии отмечен в первые 5 нед ежедневного приема 10 мг леналидомида. Эффект сохранялся в течение длительного времени. У большинства больных был констатирован цитогенетический ответ с редукцией числа aberrантных метафаз на 50% и более независимо от наличия или отсутствия дополнительных хромосомных поломок. Достижение цитогенетического ответа ассоциировалось с прекращением переливаний эритроцитной массы. Единственным фактором, негативно влияющим на становление трансфузионной независимости и цитогенетического ответа, была тромбоцитопения ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , вероятно, из-за невозможности приема препарата в течение времени, необходимого для проявления его лечебного действия.

Сравнительную оценку разных доз леналидомида у больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с del(5)(q31) провели в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MDS-004. Больные получали леналидомид по 5 и 10 мг и плацебо в течение 21 дня 28-дневного цикла. В ходе исследования был продемонстрирован дозозависимый эффект терапии. Такие показатели, как частота трансфузионной независимости и медиана ее продолжительности, а также число цитогенетических ответов, были существенно выше при назначении леналидомида по 10 мг в день. Более того, повышенная дозировка оказалась эффективной в случаях с концентрацией эндогенного ЭПО более 500 МЕ/л. Влияние дозы леналидомида и исходного количества тромбоцитов не ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  на достижение трансфузионной независимости было подтверждено с помощью многофакторного анализа. Увеличение времени независимости от переливаний эритроцитной массы сопровождалось снижением частоты случаев прогрессии в ОМЛ и смерти. Данный факт косвенно подтверждает значение дозы леналидомида при лечении больных МДС [31]. Не исключено, что интенсификация дозы может повысить частоту ответов у больных МДС и ОМЛ с del(5q) и неблагоприятным прогнозом [32].

Не меньший интерес вызывают результаты исследования II фазы по изучению терапевтического потенциала леналидомида у больных МДС низкого риска, но с другими, нежели del(5q), вариантами кариотипа (MDS-002). Снижение интенсивности или полное отсутствие потребности в переливаниях эритроцитов зафиксировали у 43% больных. Вероятность трансфузионного ответа была выше при непродолжительном анамнезе МДС, концентрации лактатдегидрогеназы в сыворотке крови ниже верхней границы нормы и переливании менее 4 доз эритроцитной массы за 8 нед и более. Немаловажным фактором оказался и вариант кариотипа. Если 80% ответивших больных имели благоприятный вариант, то ни у одного из больных с неблагоприятными ци-



довании MDS-003. Это вызвано тем, что у 94% больных было избыточное количество бластных клеток в КМ. Ответ по критериям IWG [35] был достигнут у 27% больных, включая 15% больных с полной ремиссией. В большинстве случаев снижение содержания бластных клеток в КМ сопровождалось уменьшением числа клеток с aberrантным кариотипом. Достижение одного из вариантов гематологического ответа приводило к значимому улучшению выживаемости больных. Эффективность леналидомида была ниже в случаях с дополнительными хромосомными aberrациями и исходным количеством тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Результаты представленных исследований свидетельствуют о выраженной эритропоэтической активности леналидомида у больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска [36]. Эффективность леналидомида имеет отчетливую зависимость от вида хромосомных aberrаций и прежде всего от наличия *del(5q)* [29, 30]. Ответ на терапию может быть длительным — до 6 лет и более [37].

Предполагается, что механизм лечебного действия леналидомида обусловлен воздействием на разные патобиологические процессы. Установлена способность леналидомида ингибировать ангиогенез, подавлять продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и ИЛ-6 и, напротив, усиливать секрецию ИЛ-2 и интерферона  $\gamma$  с последующей стимуляцией Т- и НК-клеток [6]. Леналидомид селективно подавляет рост эритробластов с *del(5q)* *in vitro*. Важными с клинической точки зрения являются лабораторные данные, свидетельствующие о восстановлении экспрессии генов *RPS14*, *SPARC*, *miR-143* и *miR-145* [38, 39]. Кроме того, препарат ингибирует функциональную активность двух фосфатаз, *Cdc25C* (cell division cycle 25c) и *PP2A* (cell protein phosphatase), принимающих непосредственное участие в регуляции клеточного цикла [40]. Ингибирование *Cdc25C* блокирует клеточный цикл в фазе  $G_2$ , что приводит к апоптозу клеток патологического клона. В свою очередь гиперфосфорилирование MDM2 вследствие инактивации *PP2A* способствует усиленной деградации p53 [40, 41]. Необходимо отметить, что локализация генов *RPS14* и *SPARC* в области CDR больных с 5q-синдромом и генов фосфатаз *Cdc25C* и *PP2A* в непосредственной близости от указанной области в совокупности с их гаплонедостаточностью объясняет повышенную чувствительность больных с *del(5q)* к леналидомиду [6].

Двойной механизм действия леналидомида обеспечивает высокую частоту ответа на лечение (цитотоксическое воздействие) и длительно сохраняющуюся ремиссию (иммуномодулирующее действие).

Различие в клинических эффектах позволяет высказать предположение о преимущественном проявлении одного из механизмов действия леналидомида у больных с наличием и без наличия *del(5q)*. Возможно, у больных МДС с *del(5q)* преобладает прямое токсическое действие на aberrантные клетки. Подтверждением служит сопряженность трансфузионного ответа с цитогенетическим улучшением и развитие на первых этапах терапии миелосупрессивного эффекта, коррелирующего с вероятностью

гематологического ответа [42]. Улучшение состояния гемопоэтического микроокружения вследствие снижения активности проапоптотических цитокинов и восстановление лигандзависимой активности сигнального пути рецептор ЭПО STAT5, вероятно, обеспечивает улучшение показателей крови у больных без *del(5q)* [29, 30, 33, 43].

Снижение количества aberrантных метафаз, нормализация морфологической картины КМ с отсутствием признаков дисморфоза, появлением нормальных мегакариоцитов и уменьшением количества бластных клеток [29, 30, 44] в сочетании с особенностями механизма действия дают основание рассматривать леналидомид как препарат таргетной терапии, способный изменить естественное течение МДС [45]. В связи с этим возникает целый ряд вопросов.

Один из них — целесообразность активного поиска больных с aberrантной 5-й хромосомой. Как показывают данные М. Mallo и соавт. [46], проанализировавших результаты обследования более 600 больных, использование метода FISH представляется оправданным только в случае подозрения на 5q-синдром или отсутствия метафаз при стандартном цитогенетическом исследовании. Расширение объема лабораторных исследований, например путем использования метода SNP-A (single nucleotide polymorphism array), не повышает возможности FISH-анализа: вероятность выявления новых больных с *del(5q)* не превышает 5—6% [47].

Более актуальной представляется проблема клональной прогрессии и лейкозной трансформации, регистрируемых в период терапии леналидомидом. В исследовании MDS-003 прогрессия в более неблагоприятный морфологический вариант и трансформация в ОМЛ зарегистрированы у 15% больных. При молекулярно-генетическом мониторинге были выявлены случаи потери цитогенетического ответа и возникновения новых хромосомных aberrаций либо в виде дополнения к персистирующей *del(5q)*, либо при ее отсутствии [30].

Являются ли эти события следствием естественного течения МДС или результатом селекции субклонов под действием леналидомида? Может ли прием леналидомида спровоцировать генетическую нестабильность с появлением новых клонов, обладающих пролиферативным приоритетом?

Рассматривая эти и другие вопросы, связанные с приемом леналидомида, необходимо упомянуть гетерогенность состава МДС с *del(5q)*. Выживаемость больных и характер естественного течения МДС с *del(5q)* низкого и промежуточного-1 IPSS риска зависят от многих причин, основными из которых являются количество дополнительных цитогенетических поломок и их характер, количество бластных клеток и потребность в переливаниях донорских эритроцитов [23, 48—50]. Частота трансформации в ОМЛ у больных с изолированной *del(5q)* при количестве бластных клеток в КМ менее 5% составляет 9%, при бластозе не менее 5% возрастает до 80% [48]. Общая выживаемость больных с двумя дополнительными хромосомными aberrациями и более ниже, чем больных с одной дополнительной поломкой или без

таковых [50]. Однако если единственная дополнительная абберация представлена повреждениями 7-й хромосомы, то медиана выживаемости составляет 6 мес, а 2-летняя выживаемость — 0% даже при количестве бластных клеток менее 5% [49].

Как влияют указанные лабораторные показатели на результаты терапии леналидомидом? В рандомизированном исследовании MDS-004 [31] отмечено, что риск прогрессии в ОМЛ ассоциирован с вариантом кариотипа и увеличивается в 2 раза при наличии двух и более дополнительных к *del(5q)* цитогенетических поломок. В то же время при отсутствии достоверных различий в частоте клональной прогрессии случаи лейкозной трансформации были более частым событием у больных из группы плацебо.

В свою очередь G. Gohring и соавт. [51] не подтвердили влияния дополнительных хромосомных аббераций на кумулятивную частоту трансформации в ОМЛ. По данным авторов [51], прогрессирование МДС сопряжено с неэффективностью леналидомида и отсутствием эритроцитарного или цитогенетического ответа. В этом случае увеличению количества бластных клеток в КМ нередко сопутствует появление новых, часто множественных, хромосомных аббераций в дополнение к *del(5q)*.

Причиной отрицательной динамики нередко может быть не столько действие леналидомида, сколько позднее назначение терапии, когда у больных МДС возникает нестабильность генома клональных клеток, клинически проявляющаяся отчасти в выраженной зависимости от переливаний донорских эритроцитов [23, 51].

Тем не менее нельзя исключить, что небольшие субклоны, которые не выявляются с помощью стандартных молекулярно-генетических методов, персистируют уже при диагностике МДС с *del(5q)* [51]. Подтверждением являются результаты, полученные M. Jadersten и соавт. [52, 53] при использовании высокочувствительного метода next generation sequencing. Установлено, что у 18% больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с изолированной *del(5q)* еще до начала приема леналидомида обнаруживается субклон с избыточной экспрессией *p53* и мутацией гена-супрессора опухоли *TP53*. Несмотря на эффективное подавление клеток с *del(5q)* и цитогенетический ответ, клетки мутированного субклона нечувствительны к леналидомиду, и их количество постепенно нарастает. Это приводит к тому, что случаи прогрессии и трансформации в ОМЛ чаще наблюдаются у больных с мутацией *TP53*. Связано ли это с селекцией субклона под действием леналидомида, неизвестно. Авторы ограничиваются выводом о том, что больные с мутацией *TP53* представляют группу с высоким риском лейкозной трансформации.

Другим свидетельством в пользу "готовности" клеток МДС клона с *del(5q)* к лейкозной трансформации являются данные о значительном укорочении длины теломер еще до назначения леналидомида у больных, у которых в период лечения выявили прогрессию болезни. Клональная эволюция у больных с наименьшими по длине теломерами сопряжена с развитием комплексного кариотипа [54]. Немаловаж-

ное значение имеет и факт существования у больных МДС в период, предшествующий лечению, примитивных гемопоэтических клеток с иммунофенотипом *CD34<sup>+</sup>, CD38<sup>-low</sup>, CD90<sup>+</sup>*, которые, являясь частью клона с *del(5q)*, характеризуются высокой экспрессией гена множественной лекарственной резистентности. Персистирующие клетки *CD34<sup>+</sup>, CD38<sup>-low</sup>, CD90<sup>+</sup>* рассматриваются как основная причина цитогенетического и морфологического рецидива на фоне продолжающейся терапии [55]. Однако и в этом случае роль леналидомида остается неясной.

Избыточная транскрипционная экспрессия фосфатазы PP2A, приводящая к аккумуляции *p53* в эритроидных предшественниках, может послужить причиной развития резистентности к леналидомиду [56]. Вероятность подавления активности PP2A с восстановлением чувствительности абберантных клеток ставит под сомнение механизм селекции резистентных клонов при терапии леналидомидом.

Для решения вопроса о возможном негативном влиянии леналидомида на течение МДС L. Ades и соавт. [57] сравнили результаты 4-летнего наблюдения за больными, получавшими леналидомид, с группой исторического контроля, составленной из больных, никогда не принимавших леналидомид. Статистически значимых различий в кумулятивной частоте случаев лейкозной трансформации не было обнаружено. Это позволило сделать заключение об отсутствии риска прогрессии МДС при назначении леналидомида, хотя для окончательных выводов, вероятно, необходимо увеличить сроки наблюдения за больными.

Представленные данные свидетельствуют о генетической вариабельности МДС с *del(5q)* и являются основанием для более углубленного обследования больных до назначения леналидомида и тщательного молекулярно-генетического мониторинга во время лечения. Вероятность ответа на терапию леналидомидом имеет зависимый от кариотипа характер. Однако больных с интерстициальной *del(5q)*, у которых выявлены мутация *TP53* или укорочение длины теломер, следует рассматривать в качестве кандидатов на проведение более агрессивной терапии, включая комбинацию леналидомида с гипометилирующими препаратами.

Увеличение риска клональной эволюции и лейкозной трансформации при длительной терапии поднимает вопрос об оптимизации сроков приема леналидомида после достижения гематологического и цитогенетического ответа. Нужно ли продолжать лечение леналидомидом до прогрессии МДС или развития непереносимости препарата? Действительно ли длительный прием способен предупредить развитие рецидива? [57]. Может ли прогрессия МДС быть результатом продолжительного лечения и селекции патологического клона из-за индукции генетической нестабильности?

Появившиеся публикации свидетельствуют о достижении длительной трансфузионной независимости после непродолжительного приема леналидомида [58—60]. A. Giagounidis и соавт. [59] проанализировали данные 27 больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с *del(5q)*, которые на момент отмены леналидомида больше не нуждались в переливаниях эритроцитарной массы. Особое внима-

ние было уделено 8 больным, которые получали леналидомид в течение не менее 6 мес после достижения полного цитогенетического ответа. У 7 (88%) из 8 больных трансфузионный ответ сохранялся в течение 54 мес (27—96 мес) после прекращения лечения. Кроме того, отмечено, что повторное назначение леналидомида оказалось эффективным у 3 больных с гематологическим рецидивом.

Оправданность отмены леналидомида у больных МДС, достигших независимости от трансфузий на фоне полного цитогенетического ответа, который сохраняется не менее 6 мес, с возможностью ответа при повторном назначении терапии должна быть подтверждена в проспективных исследованиях. Однако подобная тактика представляется весьма привлекательной, так как позволяет значительно снизить стоимость лечения, уменьшить частоту осложнений и, вероятно, предупредить риск прогрессии МДС с лейкозной трансформацией.

Таким образом, леналидомид является перспективным препаратом для лечения больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска с del(5q) независимо от отсутствия или наличия дополнительных хромосомных aberrаций. Особенности механизма действия позволяют рассматривать леналидомид как препарат таргетной терапии больных МДС с del(5q). Риск прогрессии МДС и трансформации в ОМЛ в период лечения обусловлен в первую очередь генетическими повреждениями в клетках патологического клона, существующих до назначения леналидомида, а также персистенцией примитивных гемопоэтических клеток с del(5q) в морфологической и цитогенетической ремиссии, нежели действием леналидомида. Разработка алгоритма обследования больных МДС до начала лечения, усовершенствование методов молекулярно-генетического мониторинга и оптимизация режимов терапии позволят избежать нежелательных событий и в полной мере раскрыть терапевтические возможности леналидомида.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М. Некоторые аспекты диагностики, прогнозирования и лечения миелодиспластического синдрома. Вестник гематологии. 2008; 3: 45—53.
2. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009; 114(5): 937—51.
3. Van den Berghe H., Cassiman J.J., David G. Fryns J.P., Michaux J.L., Sokal G. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. Nature. 1974; 251(5474): 437—8.
4. Boulwood J., Lewis S., Wainscoat J.S. The 5q-syndrome. Blood. 1994; 84(10): 3253—60.
5. Boulwood J., Fidler C., Strickson A.J., Watkins F., Gama S., Kearney L. et al. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. Blood. 2002; 99(12): 4638—41.
6. Boulwood J., Pellagatti A., McKenzie A.N.J., Wainscoat J.S. Advances in the 5q- syndrome. Blood. 2010; 116(26): 5803—11.
7. Cazzola M. Myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion (5q- syndrome). A clonal stem cell disorder characterized by defective ribosome biogenesis. Haematologica. 2008; 93(7): 967—72.
8. Ebert B.L., Pretz J., Bosco J., Chang C.Y., Tamayo P., Galili N. et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. Nature. 2008; 451(7176): 335—9.
9. Galili N., Qasim S.A., Raza A. Defective ribosome biogenesis in myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2009; 94(10): 1336—8.
10. Pellagatti A., Hellström-Lindberg E., Giagounidis A., Perry J., Malcovati L., Della Porta M.G. et al. Haploinsufficiency of RPS14 in 5q- syndrome is associated with deregulation of ribosomal- and translation-related genes. Br. J. Haematol. 2008; 142(1): 57—64.
11. Barlow J.L., Drynan L.F., Hewett D.R., Holmes L.R., Lorenzo-Abalde S., Lane A.L. et al. A p53-dependent mechanism underlies macrocytic anemia in a mouse model of human 5q- syndrome. Nat. Med. 2010; 16(1): 59—66.
12. Dutt S., Narla A., Lin K., Mullally A., Abayasekara N., Megerdichian C. et al. Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells. Blood. 2011; 117(9): 2567—76.
13. Pellagatti A., Marafioti T., Paterson J.C., Barlow J.L., Drynan L.F., Giagounidis A. et al. Induction of p53 and up-regulation of the p53 pathway in the human 5q- syndrome. Blood. 2010; 115(13): 2721—3.
14. Jadersten M., Karsan A. Clonal evolution in myelodysplastic syndromes with isolated del(5q): the importance of genetic monitoring. Haematologica. 2011; 96(2): 117—80.
15. Starczynowski D.T., Kuchenbauer F., Argiropoulos B., Sung S., Morin R., Muranyi A. et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. Nat. Med. 2010; 16(1): 49—58.
16. Jadersten M. Pathophysiology and treatment of the myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion. Haematologica. 2010; 95(3): 348—51.
17. Giagounidis A.A.N., Germing U., Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. Clin. Cancer Res. 2006; 12(1): 5—10.
18. Schanz J., Tuchler H., Sole F., Mallo M., Luno E., Cervera J. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J. Clin. Oncol. 2012; 30(8): 820—9.
19. Schanz J., Steidl C., Fonatsch C., Pfeilstöcker M., Nösslinger T., Tuechler H. et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the International Prognostic Scoring System. J. Clin. Oncol. 2011; 29(15): 1963—70.
20. Komrokji R. S., List A.F. Role of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 2011; 38(5): 648—57. doi: 10.1053/j.seminoncol.2011.04.015.
21. Haase D., Germing U., Schanz J., Pfeilstöcker M., Nösslinger T., Hildebrandt B. et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood. 2007; 110 (13): 4385—4395.
22. Giagounidis A.A.N., Germing U., Strupp C., Hildebrandt B., Heinsch M., Aul C. Prognosis of patients with del(5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient subgroup. Ann. Hematol. 2005; 84(9): 569—71.
23. Germing U., Lauseker M., Hildebrandt B., Symeonidis A., Cermak J., Fenaux P. et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): A multicenter study. Leukemia. 2012; 26(6): 1286—92.
24. Zhao N., Stoffel A., Wang P.W., Eisenbart J.D., Espinosa R. 3rd, Larson R.A., Le Beau M.M. Molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases to 1—1.5 Mb and preparation of a PAC-based physical map. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1997; 94(13): 6948—53.
25. Ebert B.L. Deletion 5q in myelodysplastic syndrome: a paradigm for the study of hemizygous deletions in cancer. Leukemia. 2009; 23(7): 1252—6.
26. Juneja H.S., Jodhani M., Gardner F.H., Trevarthen D., Schottstedt M. Low-dose ARA-C consistently induces hematologic responses in the clinical 5q- syndrome. Am. J. Hematol. 1994; 46(4): 338—42.
27. NCCN.org (Myelodysplastic syndromes)

28. Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H., Pinto A., Schiffer C.A., Nimer S.D. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000; 96(12): 3671—4.
29. List A., Kurtin S., Roe D.J., Buresh A., Mahadevan D., Fuchs D. et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(6): 549—57.
30. List A., Dewald G., Bennett J., Giagounidis A., Raza A., Feldman E. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(14): 1456—65.
31. Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D., Beyne-Rauzy O., Muffi G., Mittelman M. 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(14); 118: 3765—76.
32. Mollger L., Saft L., Treppendahl M.B., Dybedal I., Nørgaard J.M., Astermark J. et al. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities. *Haematologica*. 2011; 96(7): 963—71.
33. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J., Dewald G.W., Bennett J.M., Deeg H.J. et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1—risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008; 111(1): 86—93.
34. Ades L., Boehrer S., Prebet T., Beyne-Rauzy O., Legros L., Raivoet C. et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood*. 2009; 113(17): 3947—52.
35. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., Lowenberg B., Wijermans P.W., Nimer S.D. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419—25.
36. Komrokji R.S., Lancet J.E., List A.F. Lenalidomide in myelodysplastic syndromes: an erythropoiesis-stimulating agent or more? *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2010; 5(1): 9—14.
37. Kurtin S.E., List A.F. Durable long-term responses in patients with myelodysplastic syndromes treated with lenalidomide. *Clin. Lymphoma. Myeloma*. 2009; 9(3): 10-3.
38. Oliva E.N., Cuzzola M., Nobile F., Ronco F., D'Errigo M.G., Laganà C. et al. Changes in RPS14 expression levels during lenalidomide treatment in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85(3): 231—5.
39. Pellagatti A., Jadersten M., Forsblom A.M., Cattani H., Christensson B., Emanuelsson E.K. et al. Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104(27): 11406—11.
40. Wei S., Chen X., Rocha K., Epling-Burnette P.K., Djeu J.Y., Liu Q. et al. A critical role for phosphatase haploinsufficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106(31): 12974—9.
41. Padron E., Komrokji R., List A.F. Biology and treatment of 5q- syndrome. *Expert. Rev. Hematol.* 2011; 4(1): 61—9.
42. Sekeres M.A., Maciejewski J.P., Giagounidis A.A., Wride K., Knight R., Raza A., List A.F. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(36): 5943—9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5770.
43. Komrokji R.S., List A.F. Lenalidomide for treatment of myelodysplastic syndromes: current status and future directions. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2010; 24(2): 377—88. doi: 10.1016/j.hoc.2010.02.013.
44. Matsuda A., Taniwaki M., Jinnai I., Harada H., Watanabe M., Suzuki K. et al. Morphologic analysis in myelodysplastic syndromes with del(5q) treated with lenalidomide. A Japanese multiinstitutional study. *Leuk. Res.* 2012; 36(5): 575—80. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.011.
45. Bartlett J.B., Dredge K., Dalgleish A.G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4(4): 314—22.
46. Mallo M., Arenillas L., Espinet B., Salido M., Hernández J.M., Lumberras E. et al. Fluorescence in situ hybridization improves the detection of 5q31 deletion in myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 5q-. *Haematologica*. 2008; 93(7): 1001—8.
47. Sugimoto Y., Sekeres M.A., Makishima H., Traina F., Visconte V., Jankowska A. et al. Cytogenetic and molecular predictors of response in patients with myeloid malignancies without del(5q) treated with lenalidomide. *J. Hematol. Oncol.* 2012; 5: 4. doi: 10.1186/1756-8722-5-4.
48. Giagounidis A.A.N., Germing U., Haase S., Hildebrandt B., Schlegelberger B., Schoch C. et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004; 18(1): 113—9.
49. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., Borthakur G., Faderl S., Bueso-Ramos C. et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities. How does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer*. 2009; 115(22): 5202—9.
50. Mallo M., Cervera J., Schanz J., Such E., García-Manero G., Luño E. et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia*. 2011; 25(1): 110—20. doi: 10.1038/leu.2010.231.
51. Göhring G., Giagounidis A., Büsche G., Kreipe H.H., Zimmermann M., Hellström-Lindberg E. et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann. Hematol.* 2010; 89(4): 365—74. doi: 10.1007/s00277-009-0846-z.
52. Jädersten M., Saft L., Pellagatti A., Göhring G., Wainscoat J.S., Boulwood J. et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12): 1762—6. doi: 10.3324/haematol.2009.011528.
53. Jädersten M., Saft L., Smith A., Kulasekararaj A., Pomplun S., Göhring G. et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(15): 1971—9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8576.
54. Göhring G., Lange K., Hofmann W., Nielsen K.V., Hellström-Lindberg E., Roy L. et al. Telomere shortening, clonal evolution and disease progression in myelodysplastic syndrome patients with 5q deletion treated with lenalidomide. *Leukemia*. 2012; 26(2): 356—8. doi: 10.1038/leu.2011.193.
55. Tehranchi R., Woll P.S., Anderson K., Buza-Vidas N., Mizukami T., Mead A.J. et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(11): 1025—37. doi: 10.1056/NEJMoa0912228.
56. List A.F., Rocha K., Zhang L., Komrokji R.S., Clark J., Caceres G. et al. Secondary resistance to lenalidomide in del(5q) MDS is associated with CDC25C and PP2A overexpression. *Blood*. 2009; 114(22): Abstr. 292.
57. Adès L., Le Bras F., Sebert M., Kelaidi C., Lamy T., Dreyfus F. et al. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2012; 97(2): 213—8. doi: 10.3324/haematol.2011.045914.
58. Cannella L., Latagliata R., Breccia M., Carmosino I., Loggisci G., Volpicelli P. et al. Very short-term lenalidomide treatment associated with durable resolution of anemia in a patient with myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Ann. Hematol.* 2012; 91(2): 309—10. doi: 10.1007/s00277-011-1263-7.
59. Giagounidis A.A., Kulasekararaj A., Germing U., Radkowski R., Haase S., Petersen P. et al. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinue lenalidomide. *Leukemia*. 2012; 26(4): 855—8. doi: 10.1038/leu.2011.268.
60. Himmelmann A., Tchinda J. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients after short term therapy with lenalidomide: 2 new cases. *Leuk. Res.* 2012; 36(5): 656—7. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.023.