

*На правах рукописи*

**САЛОГУБ**

**Галина Николаевна**

**МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Шляхто Евгений Владимирович

**Официальные оппоненты:**

**Митина Татьяна Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением, ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»

**Поспелова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зейналова Первин Айдыновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.074.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России ([www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru))

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Множественная миелома (ММ) составляет примерно 1% злокачественных новообразований и 12% от всех злокачественных опухолей системы крови (Kazandjian D. et al., 2016). Заболеваемость в Европе определяется на уровне 4,5–6,0 случаев на 100 000 населения (Moreau P. et al., 2017). В РФ регистрируется более 3848 новых случаев ММ с частотой 2,78 на 100 000 населения, а смертность составляет 2180 пациентов в год (Каприн А.Д. с соавт., 2018). Множественная миелома значительно чаще встречается в возрасте старше 45 лет и максимально представлена в возрастной группе от 65 до 69 лет (Каприн А.Д. с соавт., 2018). В некоторых работах отмечено увеличение заболеваемости ММ за последние 25 лет на 123% (Cowan A.J. et al., 2018), а также определена тенденция к уменьшению среднего возраста начала заболевания (Benjamin M. et al., 2003).

Данные популяционных исследований, проведенных в различных регионах РФ, позволили определить стандартизованную заболеваемость ММ, выявить тенденцию роста распространенности данной патологии, увеличение пятилетней общей выживаемости (ОВ) и снижение среднегодовой смертности (Лучинин А.С. с соавт., 2017; Виноградова О.Ю. с соавт., 2019; Скворцова Н.В. с соавт., 2019).

Увеличение ОВ больных ММ обусловлено, по мнению как отечественных, так и зарубежных авторов, в частности, внедрением программ химиотерапии на основе протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба и более широким использованием высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (Лучинин А.С. с соавт., 2017; Скворцова Н.В. с соавт., 2019; Семочкин С.В., 2019; Blimark C.H. et al., 2018; Braunlin M. et al., 2021).

Первоначальное использование бортезомиба у пациентов с рецидивами/резистентной множественной миеломой в рамках рандомизированных клинических исследований SUMMIT, CREST и APEX (Richardson P.G. et al., 2007) доказало его высокую эффективность и позволило в дальнейшем расширить использование бортезомиба в различных комбинациях при лечении впервые выявленной множественной миеломы (Jagannath S. et al., 2004; Harousseau J.L. et al., 2006; San Miguel J.F., 2008). В настоящее время сочетанное использование трех противоопухолевых препаратов, включая бортезомиб, является стандартом индукционной терапии как перед проведением аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК), так и у пациентов, к которым данный вид лечения не может быть применен (Weisel K. et al., 2019; Rosiñol L. et al., 2019; Kumar S.K. et al., 2020; Braunlin M. et al., 2021).

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в лечении, показатели ОБ пациентов с ММ значительно отстают от ожидаемой выживаемости общей популяции (Виноградова О.Ю. с соавт., 2019).

Традиционно для стратификации риска продолжают использоваться системы стадирования Durie и Salmon (Durie B.G.M., Salmon S.E., 1975) и Международная система стадирования (ISS) (Greipp P.R. et al., 2005). Однако данные системы не предусматривают использования цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток, которые признаются наиболее важными факторами, позволяющими частично объяснять клинический фенотип заболевания, а также определять прогноз и ответ на терапию (Mikhael J.R. et al., 2013; Saxe D. et al., 2019).

В настоящее время существует единственная система стадирования ММ, в которой учитываются результаты цитогенетического исследования (ЦГИ), – R-ISS (Palumbo A. et al., 2015), использующие классификацию ММ SMART 3.0 (Saxe D. et al., 2019). Развитие современных методов диагностики, включая молекулярно-генетические, позволяет выявить новые факторы прогноза и создать системы стратификации риска, позволяющие индивидуализировать терапию пациентов с ММ.

Использование стандартной терапевтической тактики не всегда приводит к оптимальным результатам у конкретного больного, что может быть связано с гетерогенностью ММ. Более того, показано, что с изменением программ лечения пациентов может изменяться и прогностическое значение ряда параметров систем стадирования, как например, некоторых цитогенетических аномалий (Jagannath S., 2007; Saxe D. et al., 2019).

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов диктует необходимость выявления дополнительных прогностических факторов для персонализированного лечения (Chim C.S. et al., 2018), а также необходимость оценки факторов прогноза на фоне однотипной терапии для выбора оптимальных программ и оптимизации системы прогноза при минимальной простоте и эффективности использования в обычной клинической практике. Наличие экстрамедуллярных поражений, пролиферативный индекс опухолевой популяции (Granell M. et al., 2017; Egan P. et al., 2016; Pawlyn C. et al., 2020), морфология миеломных клеток (Møller H.E. et al., 2015), а также уровень вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови (СЛЦ) (Dingli D. et al., 2017; Egan P. et al., 2016) в сочетании с системами стадирования недостаточно характеризуют опухолевую популяцию и не всегда позволяют прогнозировать течение заболевания и ответ на применяемую терапию.

В связи с этим поиск новых или улучшение старых прогностических систем с использованием результатов молекулярно-генетических и иммунологических исследований, учитывающих гетерогенность множественной миеломы, остается актуальной задачей современной онкогематологии.

Дополнительную характеристику заболевания позволяет получить оценка экспрессии поверхностных маркеров опухолевых клеток с использованием мультипараметрической проточной цитометрии (ПЦМ). Установлена связь между особенностями иммунофенотипа миеломных клеток и клиническими проявлениями заболевания (Ceran F. et al., 2017; Skerget M. et al., 2018), рядом генетических аномалий (Robillard N. et al., 2014) и ответом на противомиеломную терапию (Vaughn L.V. et al., 2017; Pan Y. et al., 2016; Yoshida T. et al., 2018). Однако до настоящего времени эти особенности не учитываются в системах прогнозирования.

Таким образом, несмотря на наличие большого количества работ, посвященных исследованию прогностических факторов и методов лечения ММ, многие вопросы, касающиеся фенотипических особенностей опухолевой популяции при ММ, полученных с использованием ПЦМ, их связи с цитогенетическими и клиническими проявлениями заболевания, а также ответом на терапию бортезомиб-содержащими режимами полихимиотерапии остаются нерешенными, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

**Степень разработанности проблемы.** Публикаций, посвященных изучению эффективности различных методов лечения ММ в реальной клинической практике и опубликованных за последние 10 лет, немного (53). Согласно данным поисковой системы pubmed.gov с 2010 по 2020 год, роли иммунофенотипирования при ММ посвящено 419 статей, а его прогностическому значению – 45, еще меньше – прогностическому значению иммунофенотипа плазматических клеток на фоне терапии бортезомиб-содержащими режимами – 7. Согласно ресурсам электронной библиотеки eLibrary.ru за этот же период времени, прогностическим факторам, влияющим на результаты терапии на основе ингибитора протеасомы бортезомиба, посвящено ограниченное число работ, рассматривающих, как правило, влияние коморбидности, генетических aberrаций, иммунохимических показателей, но лишь несколько из них рассматривают особенности иммунофенотипа плазматических клеток костного мозга при ММ.

**Цель исследования:** выявить иммунологические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические факторы, определяющие особенности течения, эффективность терапии и прогноз у больных множественной миеломой для усовершенствования персонализированной терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность химиотерапии и терапии на основе ингибитора протеасом I поколения бортезомиба у больных с впервые выявленной множественной

миеломой, в том числе с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Проанализировать результаты терапии с применением ингибитора протеасом I поколения бортезомиба и иммуномодулирующих средств у больных резистентной множественной миеломой или с рецидивами болезни.
3. Выявить иммунологические показатели, ассоциированные с особенностями клинического течения, эффективностью терапии и прогнозом больных множественной миеломой, получивших в 1-й линии терапию ингибитором протеасом I поколения.
4. Определить встречаемость специфических генетических aberrаций, оценить их влияние на особенности течения заболевания, прогноз и эффективность терапии у пациентов с множественной миеломой.
5. Выявить иммунофенотипические и иммунологические показатели, влияющие на течение заболевания и прогноз у больных множественной миеломой с поражением почек в дебюте заболевания.
6. Установить иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток, определяющие особенности течения заболевания, эффективность терапии и прогноз пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.
7. Разработать фенотипическую шкалу расчета прогностического риска и установить влияние различных вариантов иммунофенотипа миеломных клеток на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой.
8. Определить предикторы, влияющие на общую выживаемость больных множественной миеломой, получивших в 1-й линии терапию на основе бортезомиба.

### **Научная новизна**

В результате проведенного комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования и последующего длительного проспективного наблюдения больных с множественной миеломой установлены факторы неблагоприятного течения заболевания, такие как наличие плазмоцитом, почечная дисфункция, генетические aberrации высокого риска, высокая степень инфильтративного поражения костного мозга и особенности иммунофенотипа плазматических клеток.

Предложен расчет опухолевой нагрузки у больных множественной миеломой на основании числа плазматических клеток костного мозга по данным световой микроскопии и проточной цитометрии. У больных мужского пола, старше 63 лет, с низкими уровнями гемоглобина, тромбоцитов, высокими уровнями кальция, моноклонального белка сыворотки крови и плазмобластной морфологией плазматических клеток костного мозга чаще

выявляется высокая опухолевая нагрузка, которая ассоциируется с меньшей общей выживаемостью этих больных.

Впервые установлено, что у пациентов с множественной миеломой и генетической абберацией del(17p) вероятность наличия плазмцитом в 5 раз выше, чем у больных с множественной миеломой без данной генетической абберации.

Впервые определены влияющие на выживаемость пациентов пороговые значения количества плазматических клеток костного мозга, при которых увеличивается вероятность летальных исходов.

Получены новые данные об особенностях иммунофенотипа миеломных клеток у больных с различными клиническими и лабораторными характеристиками заболевания. Установлено, что общая и беспрогрессивная выживаемость больных множественной миеломой, эффективность терапии бортезомиб-содержащими режимами зависят от особенностей иммунофенотипа миеломных клеток. Для больных с иммунофенотипом плазматических клеток CD45<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> характерны наиболее тяжелые стадии заболевания на этапе диагностики и низкая общая выживаемость.

Впервые выявлено, что терапия с включением бортезомиба и аутологичной трансплантации стволовых клеток сопровождается изменениями фенотипа плазматических клеток костного мозга. К этим изменениям относятся приобретение (CD45, CD19) и потеря (CD20, CD56 и CD117) экспрессии антигенов, которые характеризуют популяцию нормальных плазматических клеток.

Впервые разработана прогностическая иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска.

Установлено, что терапия индукции бортезомиб-содержащими режимами химиотерапии и проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток приводят к увеличению соотношения количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

1. Проведенная работа позволила установить факторы, в наибольшей степени влияющие на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой, получающих терапию на основе бортезомиба: уровень вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови, стадия ISS и количество плазматических клеток в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии.
2. Установлены факторы неудовлетворительного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами. К ним относятся наличие плазмцитом, почечная дисфункция, неблагоприятные генетические абберации высокого риска, высокая

степень инфильтративного поражения костного мозга и определенные особенности иммунофенотипа плазматических клеток.

3. Доказано, что для персонифицированного подхода при выборе тактики ведения пациентов с множественной миеломой необходимо проведение комбинированной оценки прогноза с учетом не только иммунологических, молекулярно-генетических, но и иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток.
4. Обоснована целесообразность использования иммунофенотипической шкалы комплексной оценки прогностического риска у больных множественной миеломой для определения дополнительных факторов, определяющих прогноз заболевания.
5. Результаты проточной цитометрии клеток костного мозга с дальнейшим использованием пороговых значений количества плазматических клеток костного мозга позволяют выделить группу больных высокого риска неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами.

### **Методология и методы работы**

На основании обобщения имеющегося опыта и литературных данных были выбраны молекулярно-генетические, иммунологические исследования, прогностические системы, применение которых могло расширить спектр прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии больных ММ. В работе использованы клиничко-лабораторные, морфологические, иммунологические, цитогенетические, иммунофенотипические, рентгенологические и статистические методы исследования. Набор использованных методов исследования соответствует современному методологическому уровню обследования пациентов с множественной миеломой. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Тяжелое течение множественной миеломы и низкая эффективность лечения на основе бортезомиба определяются наличием плазмоцитом, почечной дисфункцией, неблагоприятными генетическими абберациями высокого риска, высокой степенью инфильтративного поражения костного мозга и иммунофенотипическими особенностями плазматических клеток, а также опухолевой нагрузкой.

Схемы химиотерапии, основанные на применении ингибитора протеасом I поколения бортезомиба, являются высокоэффективными в лечении впервые выявленной, резистентной множественной миеломы и рецидива заболевания. Оптимальным режимом химиотерапии на основе бортезомиба является режим VCD. Использование высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками значительно улучшает прогноз больных с



впервые выявленной множественной миеломой и увеличивает длительность ответа на терапию, особенно у больных группы высокого цитогенетического риска.

Особенности иммунофенотипа миеломных клеток в дебюте заболевания и по мере его развития следует рассматривать как дополнительный параметр, характеризующий клинические и молекулярно-биологические особенности множественной миеломы, отражающий клональную эволюцию, влияющий на эффективность терапии, а также свидетельствующий о восстановлении нормального гемопоэза на фоне проводимого лечения.

**Личный вклад автора** состоял в анализе литературных данных, планировании диссертационной работы, обследовании, лечении пациентов и динамическом наблюдении за ними, составлении базы данных, их статистической обработке, анализе и обобщении полученных лабораторных и клинических результатов.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины при подготовке ординаторов и на курсах повышения квалификации по «клиническим основам лабораторной медицины» ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедры внутренних болезней и кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова при подготовке ординаторов по специальности «гематология» и «клиническая лабораторная диагностика», а также на курсах повышения квалификации.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на второй Всероссийской конференции по редким заболеваниям (Санкт-Петербург, 2011), Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2014, 2019), XXII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2017), на научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы в лечении лимфо- и миелопролиферативных заболеваний» (Алматы, 2018), XXIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2019), Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2019), Съезде онкологов Казахстана (Нур-Султан, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

## **Объем и структура и диссертации**

Диссертация изложена на 357 страницах печатного текста, состоит из введения, восьми глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 49 таблиц, 103 рисунка. Указатель литературы включает 572 источника, из которых 547 – зарубежных авторов и 25 отечественных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 218 пациентов с множественной миеломой, проходивших лечение и последующее наблюдение в гематологическом отделении клиники факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 1998 по 2013 год. Средний возраст принявших участие в исследовании составил 59,5 года, 37,9% из них были мужчины. Все больные были разделены на 3 группы: 115 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ВВММ), 30 пациентов с рецидивами/резистентной множественной миеломой (РРММ) и 65 пациентов, получившие стандартное химиотерапевтическое лечение без включения ингибитора протеасом и иммуномодулирующих препаратов, составили группу исторического контроля (ИК). В соответствии с системой стадирования Durie и Salmon к I стадии были отнесены 4,5%, ко II стадии – 23,2% и III стадии – 72,3% пациентов. При оценке общесоматического статуса по шкале EGOG-ВОЗ 1 баллу соответствовали 21,2% пациентов, 2 баллам – 30,7% и 3 баллам – 48,1%. В соответствии с Международной системой стадирования ISS стадия I была определена у 21,2% пациентов, II стадия – у 30,7% и III стадия – у 48,1% больных. 58,2% больных было проведено цитогенетическое исследование, в соответствии с классификацией цитогенетического риска mSMART 3.0 в группу высокого риска (ВР) вошли 18,7% пациентов, среднего риска (СР) – 81,3% больных.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению миеломы [IMWG, 2003]. Учитывая редкость данного заболевания и необходимость оценки отдаленных результатов, общая продолжительность исследования составила 189 мес. Формирование когорты проходило поэтапно и включало ретроспективное (n = 65) и проспективное (n = 153) исследования. В проспективной фазе исследования на этапе диагностики выполнялись цитогенетические исследования, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов, а также иммунофенотипирование клеток костного мозга. На заключительном этапе был проведен анализ результатов, который включал пациентов ретроспективной и проспективной фазы. Исследование было одобрено этическим комитетом как неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование

стандартной терапии с целью выявления дополнительных прогностических факторов ответа на лечение и на исходы.

Все больные с верифицированным диагнозом ММ и наличием показаний для начала терапии в соответствии с критериями CRAB получили лечение, включавшее бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии (БСР) в 1-й линии у больных с ВВММ (115 больных) и во 2-й или 3-й линии терапии после стандартного лечения (30 пациентов с РРММ). В качестве группы сравнения использовались данные 65 больных, получивших режимы стандартной химиотерапии. Оценка ответа проводилась в соответствии с едиными критериями оценки ответа на лечение у больных ММ (IMWG) [Durie V.G. et al., 2006]. Линия терапии определялась на основании рекомендаций Международной рабочей группы по миеломе [Rajkumar S.C. et al., 2009].а

**Методы исследования.** Клинические анализы крови выполнялись с помощью системы цитологического анализа систем UniCel DxH 800 и 600 Coulter (США). Дополнительно врачом-лаборантом проводилось цитологическое исследование мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Для выявления моноклональной секреции использовались методы капиллярного электрофореза, иммунофиксации (сыворотки и/или концентрированной мочи), количественной оценки уровня иммуноглобулинов сыворотки крови (Ig A, G и M) (методом нефелометрии с помощью автоматического анализатора специфических белков Image 800 Beckman Coulter (BC, USA) с использованием наборов Image (BC)), методы определения общих (методом нефелометрии с помощью автоматического анализатора специфических белков Image 800 (BC) с использованием наборов Image (BC)) и свободных легких цепей иммуноглобулинов (FLC, на автоматическом анализаторе Image 800 (Beckman Coulter Inc. США, Бреа, Калифорния) с использованием реагентов FREELITE Binding site free kappa и free lambda (Сан-Диего, Калифорния), в соответствии с инструкциями производителя). Для стадирования пациентов в соответствии с классификацией ISS определяли уровень  $\beta_2$ -микроглобулина (методом нефелометрии с помощью автоматического анализатора специфических белков Image 800 (BC) с использованием наборов Dako) и альбумина (на автоматическом биохимическом анализаторе UniCel DxH 800 Beckman Coulter (США) стандартными наборами фирмы Beckman Coulter (США)).

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга проводилось в лаборатории молекулярной генетики ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии». Интерпретация патологии производилась в соответствии с Международной номенклатурой дифференциально сегментированных хромосом [Simons L.G., 2013]. Для цитогенетического анализа полученных данных использовали компьютерную систему анализа изображений «ВидеоТест», интерфазный FISH анализ использовался с ДНК-зондами LSI 13(RB1)13q14, IGH/CCND1, IGH/FGFR3, LSI TP53(17p13.1), LSI IGH, CKS1B, CDKN2C.

Оценка состояния органов-мишеней включала изучение функции почек (биохимическое исследование в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия (на автоматическом биохимическом анализаторе UniCel DxС 800 Beckman Coulter (США) стандартными наборами фирмы Beckman Coulter (США)), общий анализ мочи, измерение суточной потери белка с мочой, электрофорез белков мочи, пробу Реберга, оценку клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), определение поражения костного мозга (цитологическое исследование костного мозга (миелограмма), гистологическое исследование костного мозга, для определения клональности плазматических клеток использовалось иммунофенотипирование (ИФТ) клеток костного мозга и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование костного мозга или материала биопсии (позвонка, мягкотканного компонента) с оценкой антигенов (CD) 138, 38, 45, 19, 20, 27, 28, 56, 117, исследование костей скелета, которое включало рентгенограммы плоских и трубчатых костей, компьютерную томографию (КТ), для лучшей верификации плазмоцитом – магнитно-резонансную томографию (МРТ) (позвоночник и кости таза) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой). Всем больным были проведены оценка общесоматического статуса по шкале ECOG-ВОЗ, физикальное обследование по органам и системам в соответствии с общепринятыми стандартами, а также лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки основной и сопутствующей патологии.

Ответ на лечение оценивали по критериям EBMT [Blade et al., 1998] и международной системе оценки ответа при ММ [Durie et al., 2006]. Отдаленные результаты терапии оценивали по критериям длительности ответа (ДО), выживаемости без прогрессии/рецидива (БПВ), общей выживаемости (ОВ) по методу Kaplan–Meier (1958) или определением процента выживших пациентов за определенные интервалы времени.

**Статистический анализ.** Полученные в процессе исследования клинические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10) [Боровиков В.П., 2013].

Массив исходных данных содержал более 112 показателей, описывающих клинические характеристики, программы химиотерапии, лабораторные и инструментальные показатели. В период динамического наблюдения за больными проводилось контрольное обследование, которое включало в себя повторение 66 исходных показателей для оценки ответа на терапию и оценку течения заболевания. Всего было проанализировано более 54 000 показателей.

Массив данных был подготовлен так, чтобы можно было сравнивать весь имеющийся набор сведений в анализируемых группах и подгруппах разного уровня и сопряжения. При возможности определения типа распределения использовались преимущественно непараметрические методы анализа. Характеристики выборок были представлены в виде

среднего значения  $\pm$  ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ) или медианой значения и квантилями. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных выполнялись: построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных; определение типов распределений данных; построение гистограмм разброса данных; расчет частоты таблиц как одномерных, так и многоуровневых; расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, тертили); построение и визуальный анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами, а также расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции и непараметрических методов; методы многофакторного анализа (логистическая регрессия, пропорциональная регрессионная модель Кокса). Анализ частотных характеристик качественных показателей (пол, особенности патологии, виды ответов на терапию) проводился с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера [Реброва О.В., 2002; Плавинский С.Л., 2011]. Сравнение изучаемых количественных параметров (возраст, клинические, биохимические и иммунологические характеристики) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA. Принципиально важные пороговые значения таких показателей, как число плазматических клеток костного мозга по данным световой и микроскопии и проточной цитометрии, получали с помощью метода построения классификационных деревьев. Отношения рисков (шансов) рассчитывались по стандартным формулам доказательной медицины. Анализ общей и беспрогрессивной выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Майера. В качестве точки отсчета для вычисления общей и беспрогрессивной выживаемости выбрали дату постановки диагноза ММ. Для оценки значимости общей и беспрогрессивной выживаемости использовался метод Log-rank test. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность лечения больных ВВММ и РРММ: стандартная химиотерапия, терапия различными схемами на основе протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба и терапия иммуномодуляторами. Всем больным с верифицированным диагнозом ММ проводилась терапия в соответствии с существующими рекомендациями. До начала терапии 1-й линии принималось решение о проведении заготовки стволовых периферических клеток крови (СК) для последующей высокодозной терапии и аутологичной трансплантации (АТСК). Больным, не подлежащим АТСК, проводились режимы химиотерапии с включением мелфалана, остальным – с включением циклофосфида. После развития рецидива/прогрессии заболевания у 21 (61,8%) больного группы ВВММ во 2-й линии терапии были использованы режимы химиотерапии на основе бортезомиба (ретритмент), у

11 (32,3%) больных на основе иммуномодулирующего препарата, значительно реже – иная терапия 2 (5,9%).

Среднее время наблюдения за 218 больными составило 49,1 мес. (0–189,2 мес.), в группе ИК – 64,5 мес. (0,4–189,2 мес.), в группе РРММ – 85,4 мес. (13,9–189,2 мес.) и в группе ВВММ, получившей БСР в 1-й линии, – 33 мес. (0,2–79,5 мес.). Медиана кумулятивной ОВ всех пациентов с ММ, вошедших в исследование ( $n = 210$ ), составила 64,5 мес. (нижний квартиль (НК) 37 мес., верхний квартиль (ВК) 117,6 мес.), пятилетняя выживаемость по всем пациентам при сроках наблюдения более 189 мес. составила 52%. Наихудший показатель медианы ОВ отмечен в группе ИК – 58,6 мес. (НК 36,6 мес., ВК 92,7 мес.), он был ниже, чем в группе РРММ с медианой ОВ 84,6 мес. (НК 56,7 мес.) ( $p < 0,01$ ) и в группе ВВММ с медианой ОВ 69,7 мес. (НК 36,9 мес.) ( $p < 0,05$ ). Медиана БПВ у больных группы ВВММ была выше – 25,3 мес. (НК 15,0 мес., ВК 40,3 мес.), чем у группы РРММ 13,8 мес. (НК 7,4 мес., ВК 30,1 мес.) ( $p < 0,05$ ).

3-летняя и 5-летняя выживаемость больных РРММ составила 85,2% и 75,4%, а ВВММ – 73,4% и 51,9% соответственно. В группе, получавшей в 1-й линии терапии БСР, доля умерших больных была ниже, чем в группах РРММ и ИК (28,7%, 60% и 84,6%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

Наилучший ответ на лечение был оценен у 113 человек. На терапии БСР в 1-й линии терапии стабилизация заболевания (СЗ) была достигнута у 5 больных (4,4%), минимальный ответ (МО) у 3 (2,7%), частичная ремиссия (ЧР) у 43 (38,1%), очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) у 51 (45,1%) и полная ремиссия (ПР) у 11 больных (9,7%), уровень общего ответа (ОО) составил 92,9%. Использование БСР во 2-й и 3-й линиях терапии сопровождалось прогрессией заболевания (ПЗ) у 3 больных (10,0%), СЗ у 1 (3,3%), МО у 11 (36,7%), ЧР у 9 (30,0%), ОХЧР у 5 (16,7%) и ПР у 1 (3,3%), уровень ОО составил 50%. При использовании БСР у пациентов с ВВММ чаще достигался уровень ЧР по сравнению с использованием данных программ у больных в группе РРММ (38,1% и 30%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Результаты терапии в группе ИК характеризовались большим числом пациентов с ПЗ (18,5%), СЗ (12,3%) и МО (15,4%) и достижением наиболее часто ЧО и ОХЧО (26,2%) при низком уровне достижения ПР (3,3%).

Таким образом, применение БСР в 1-й линии терапии сопровождалось увеличением числа больных, достигших ЧР, ОХЧР, ПР, ОО ( $p < 0,001$ ) и контроля за заболеванием ( $p < 0,01$ ), по сравнению с использованием аналогичных режимов во 2-й и более линиях терапии. Более того, в группе ВВММ не отмечалось прогрессии заболевания, а использование БСР во 2-й и более линии у значительного числа пациентов позволяло добиваться только МО (36,7%).

По мере улучшения глубины достигнутого ответа увеличивается как ОВ, так и БПВ. Так, медиана ОВ у больных, достигших СЗ и МО, составила 27,4 мес. (НК 17,28 мес., ВК

41,0 мес.), ЧР – 38,8 мес. (НК 21,5 мес., ВК 55,1 мес.), ОХЧР (НК 48,3 мес.) и ПР медианы не достигнуты, различия достоверны ( $p < 0,01$ ). Медиана БПВ также увеличивалась по мере улучшения ответа ( $p < 0,05$ ) и была наивысшей в группе больных, достигших ПР. Медиана БПВ в группе ЧР составила 22,02 мес. (НК 13,20 мес., ВК 44,21 мес.), в группе ОХЧР 30,33 мес. (НК 17,86 мес., ВК 40,18 мес.) и в группе ПР 29,74 мес. (НК 12,28 мес.) ( $p < 0,05$ ). Сравнение эффективности различных БСР химиотерапии в 1-й линии терапии (ВВММ) не выявило достоверных различий, однако по уровню достижения ОХЧР и ПР наиболее эффективным оказался режим VCD, при котором ОХЧР–ПР достигли 61,7% больных (таблица 1).

Таблица 1 – Наилучший ответ на терапию различными бортезомиб-содержащими режимами терапии у больных с впервые выявленной множественной миеломой

Уровень ответа, n/%	Химиотерапевтические режимы				Всего
	VMP n = 10	VCD n = 60	VD n = 30	PAD n = 12	
СЗ–МО	1/10,0%	3/5,0%	2/6,7%	2/16,7%	8/7,1%
ЧР	4/40,0%	20/33,3%	15/50,0%	3/25,0%	43/38,1%
ОХЧР–ПР	5/50,0%	37/61,7%	13/43,3%	7/58,3%	62/54,9%
ОО	9/90,0%	57/95,0%	30/93,3%	11/91,7%	107/94,7%

При проведении химиотерапии 1-й линии в режимах VMP, VCD и PAD медиана ОБ достигнута не была. Медиана БПВ при использовании режима VCD была лучше, чем при режиме PAD (32,4 мес. и 17,5 мес., соответственно;  $p < 0,05$ ).

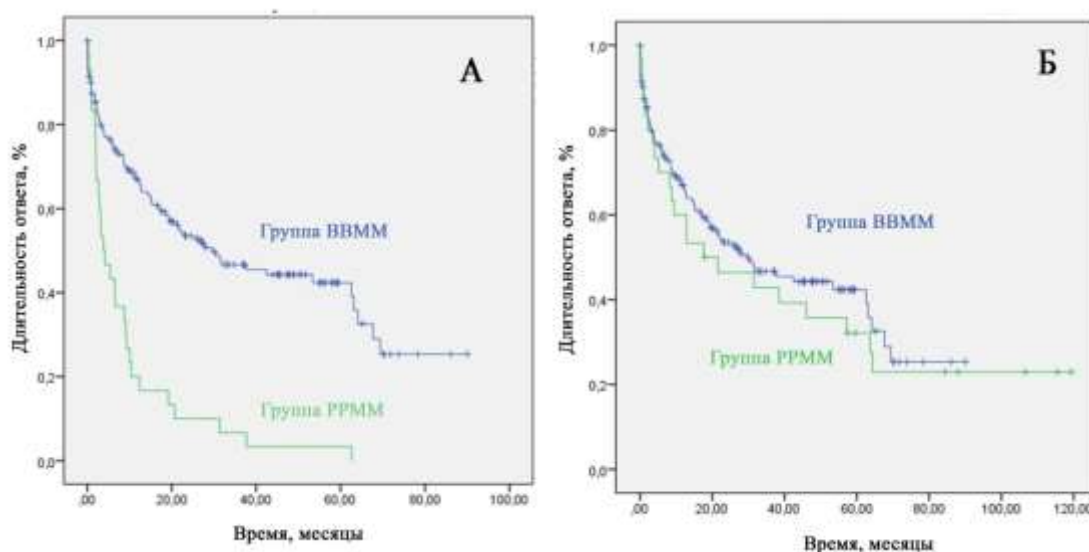


Рисунок 1 – Длительность ответа на бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии пациентов группы впервые выявленной множественной миеломы (ВВММ) и на стандартные химиотерапевтические режимы больных рецидивами/резистентной множественной миеломой (РРММ) (А) и длительность ответа на бортезомиб-содержащие режимы

химиотерапии у больных впервые выявленной множественной миеломой (ВВММ) и рецидивами/резистентной множественной миеломой (РРММ) (Б)

Сравнение длительности ответа (ДО) на лечение проводилось по оценке сроков перехода на последующую линию. Терапия БСР в 1-й линии терапии у пациентов с ВВММ приводила к значительно большей медиане ДО, чем при терапии без включения новых препаратов (ИК) в группе РРММ (29,7 мес. и 3,8 мес., соответственно;  $p < 0,0010$ , (рисунок 1А).

В группе ВВММ был проведен анализ повторного лечения БСР у 25 больных, после прогрессии/рецидива заболевания перешедших на 2-ю линию терапии. Уровень ОО в этой группе составил 78,0%, при этом ОХЧР и ПР достигли 15 (60,0%) пациентов, а ЧР – 7 (28,0%). Медиана ДО при использовании БСР для лечения рецидива/прогрессии заболевания у пациентов в группе РРММ после стандартных режимов химиотерапии составила 17,7 мес. (2–3-я линия терапии) и была несколько ниже, чем при использовании этой терапии в 1-й линии в группе ВВММ (29,7 мес.), ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1Б).

Анализ положительных и отрицательных исходов после проведения терапии 2-й линии выявил тенденцию в достижении более благоприятных результатов при использовании иммуномодулятор-содержащих режимов терапии (ИМСР): 58,8% пациентов продолжали жить без терапии, в то время как в группе повторной терапии БСР – 36,0%.

ОВ (от времени перехода на 2-ю линию терапии) была лучше при использовании в рецидиве ММ ИМСР, чем при использовании БСР (не была достигнута и 42,3 мес., соответственно). Риск смерти или перехода на 3-ю линию терапии в группе, получившей ИМСР, был в 2,54 раза ниже, чем в группе, получившей повторное лечение БСР ( $OR = 2,5$ ).

**Эффективность трансплантации стволовых периферических клеток крови в лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.** Аутологичная трансплантация стволовых периферических клеток крови была выполнена 43 пациентам, для мобилизации СК были использованы КСФ 10 мкг/кг и циклофосфамид 1400 мг/м<sup>2</sup>, режим кондиционирования мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>.

Среди пациентов, которым была проведена АТСК, доля больных, достигших ОХЧР и ПР на терапии, была значительно больше, чем в группе больных, не получивших АТСК в 1-й линии терапии ( $p < 0,001$ ). У 60,5% больных достижение ОХЧР до трансплантации позволило сохранить данный уровень ответа или улучшить его.

Медиана ДО в 1-й линии терапии у пациентов группы ВВММ моложе 65 лет без проведения высокодозной химиотерапии (ВДХ) и АТСК ( $n = 31$ ) составила 29,9 мес. (НК 7,8 мес., ВК 57,6 мес.), а с проведением ВДХ и АТСК ( $n = 35$ ) – 50,7 мес. (НК 18,8 мес., ВК не достигнут). Таким образом, больные, получившие в 1-й линии терапии ВДХ с АТСК, имели медиану времени до перехода на 2-ю линию терапии на 20,7 мес. больше, чем пациенты той же возрастной группы без АТСК в 1-й линии. Пациенты группы ВВММ,



прошедшие ВДХ и АТСК в 1-й линии терапии, имели более высокую ОВ: медиана ОВ пациентов моложе 65 лет, не получивших ВДХ, составила 92,5 мес., в то время как медиана ОВ пациентов с ТКМ не была достигнута при сроке наблюдения около 5 лет. Медианы ДО<sub>2</sub> после проведения 2-й линии терапии у пациентов с (n = 13) и без АТСК (n = 9) в группе ВВММ достоверно не отличались и составили 29,1 мес. (НК 24,4 мес.) и 23,9 мес. (НК 7,1 мес., ВК 47,3 мес.) соответственно. Таким образом, не получено доказательств отрицательного влияния на продолжительность ответа последующей терапии у пациентов после АТСК и без нее. Риск смерти пациентов, получивших АТСК, был ниже по сравнению с группой без АТСК (Rg = 2,5) (p = 0,07).

Медиана ДО на 1-ю и 2-ю линии терапии в группе, получившей БСР в 1-й линии, составила 26,7 мес. и была значительно меньше, чем в группе с АТСК (50,7 мес.). Таким образом, использование ВДХ с АТСК в 1-й линии терапии больных ММ улучшает ОВ пациентов моложе 65 лет и не оказывает отрицательного влияния на длительность ответа во 2-й линии терапии.

**Система стадирования множественной миеломы по Дьюри–Салмон и выживаемость пациентов с множественной миеломой.** В соответствии с классификацией ММ по Дьюри–Салмон [Durie B.G., Salmon S.E., 1975] были оценены 149 больных основной группы (группы ВВММ и РРММ) и 65 пациентов группы ИК. Из всех больных основной группы у 37 (20,3%) в дебюте заболевания отмечалось нарушение функции почек в виде острого повреждения почек различной степени тяжести. Повышение уровня креатинина более 0,177 ммоль/л (2 мг/дл) отмечено у 27 больных (18,1%) (подстадия В). После проведения полихимиотерапии индукции ремиссии БСР нормализация уровня креатинина произошла у 133/90,5% больных, у 2 пациентов нормализация креатинина сыворотки отмечена после проведения высокодозной химиотерапии и последующей АТСК.

ОВ пациентов группы ВВММ II стадии (26 пациентов) была значительно выше, чем у больных с III стадией заболевания (81 пациент) (p < 0,05). Пациенты группы ВВММ со стадией А (креатинин сыворотки менее 0,177 ммоль/л) (93 пациента) характеризовались лучшей выживаемостью, чем со стадией В (19 пациентов) (p < 0,001), при этом пациенты со стадией В имели сопоставимые со стадией III заболевания уровни ОВ. ОВ пациентов, получивших БСР в 1-й линии терапии, была выше у больных с нормальным уровнем креатинина (n = 78, медиана не была достигнута) по сравнению с ОВ пациентов с повышенным уровнем креатинина, где медиана составила 42 мес. (n = 30) (p < 0,01).

**Международная система стадирования (ISS) и ее прогностическое значение.** На этапе диагностики заболевания 137 (89,5%) из 153 больных основной группы были разделены на 3 группы на основании Международной системы стадирования [Greipp P.R. et al., 2005] в зависимости от уровня альбумина и β<sub>2</sub>-микроглобулина сыворотки крови. В группу пациентов с ВВММ вошли 24 пациента (18,5%) в стадию I, 42 (32,3%) – в стадию II и

64 (49,2%) – в стадию III. Медиана ОВ не была достигнута больными стадии I и II и составила 58,5 мес. для стадии III. Медиана БПВ у больных I стадии была больше, чем у больных II и III стадий заболевания (39,5 мес., 26 мес. и 14 мес., соответственно;  $p < 0,001$ ).

**Иммунологические типы множественной миеломы, поражение почек и их влияние на эффективность терапии бортезомиб-содержащими режимами химиотерапии. Результаты оценки иммунологического типа множественной миеломы.** На основании определения уровня общего белка (ОБ) ( $n = 153$ ) и электрофореза белков сыворотки крови ( $n = 139$ ) в дебюте заболевания М-градиент (РР) был выявлен у 98 пациентов. В группу со сниженным уровнем ОБ и отсутствием М-градиента вошли 14 пациентов с установленной в дальнейшем секрецией цепи  $\kappa$ ,  $9 - \lambda$ ,  $A\kappa - 1$ ,  $A\lambda - 2$ ,  $G\kappa - 7$  пациентов. При нормальном уровне продукции белка в 50% случаев выявлялся М-градиент. Из 31 пациента с отсутствием М-градиента по данным капиллярного электрофореза белков сыворотки крови суточная протеинурия более 0,2 г/сут, соответствующая «измеряемому» заболеванию [Durie V.G. et al., 2006], выявлена у 21 больного. В группу больных с нормальным/сниженным уровнем иммуноглобулинов, отсутствием РР и СПБ менее 0,2 г/сут вошли 11 больных (7,2%): 8 с миеломой Бенс-Джонса и 3 с секрецией IgG $\kappa$ . Они составили группу «неизмеряемой» ММ.

Иммунофиксация (ИФ) сыворотки крови была проведена в дебюте заболевания у 81 (52,9%) больного, суточной мочи – у 57 (37,3%), крови и суточной мочи у 55 (36,0%) пациентов и позволила подтвердить данные о типе секреции, полученные у 91 больного, и дополнительно определить тип секреции у 32 пациентов.

Оценка уровня СЛЦ иммуноглобулинов в дебюте заболевания была проведена 47 пациентам: медиана СЛЦ  $\kappa$  составила 38,3 мг/л (13,4–180 мг/л); медиана СЛЦ  $\lambda$  – 13,3 мг/л (8,5–144 мг/л), медиана соотношения СЛЦ  $\kappa/\lambda$  3,39 (0,16–19,0). Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем СЛЦ сыворотки крови пациентов с ММ и СЛЦ  $\kappa$  и  $\lambda$  ( $r = -0,62$ ;  $p = 0,001$ ). У 6 из 47 пациентов (12,8%) в дебюте заболевания соотношение СЛЦ иммуноглобулинов  $\kappa/\lambda$  было нормальным; у 4 из них отмечалось незначительное превалирование вовлеченной цепи.

Суточная протеинурия была оценена у 147 больных основной группы: СПБ 0,2–0,5 г/сут выявлена у 20 пациентов (13,6%), 0,5–1,0 г/сут – у 8 (5,4%), 1,0–10,0 г/сут – у 22 (15,0%), более 10,0 г/сут – у 16 (10,9). При анализе типа секреции моноклонального белка и уровня протеинурии у больных ММ установлено, что для больных с ММ Бенс-Джонса более характерна протеинурия до 0,2 г/сут (33,3% больных) и более 10 г/сут (44,4% больных). При ММ Бенс-Джонса и суточной протеинурии более 10 г/сут в 44% случаев выявляется ММ Бенс-Джонса  $\lambda$ .

При проведении регрессионного анализа установлено, что число больных ММ с уровнем креатинина  $\geq 0,176$  ммоль/л увеличивалось по мере нарастания протеинурии выше

0,5 г/24 час ( $R_g = +0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Доля больных с различным типом секреции (Гк, Ак, к и  $G\lambda$ ,  $A\lambda$ ,  $\lambda$ ) в группах больных ММ с уровнем креатинина сыворотки крови ниже и выше или равной 0,176 ммоль/л не различалась.

У больных, имеющих различные иммунологические типы секреции, общая и беспрогрессивная выживаемость не различались.

У пациентов с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови выявлены более высокие уровни СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки, чем у пациентов, имеющих нормальный уровень креатинина (168,6 мг/л (SD 60,5 мг/л) и 122,0 мг/л (SD 66,6 мг/л), соответственно;  $p < 0,05$ ) (по критерию Вальда и модулю ANOVA). Медиана ОБ пациентов с уровнем СЛЦ сыворотки  $\geq 160$  мг/л (соответствует медиане вовлеченных цепей) ( $n = 24$ ) была достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем СЛЦ сыворотки ниже 160 мг/л ( $n = 23$ ) (ВК составил 28 мес. и ВК не достигнут, соответственно;  $p < 0,05$ ). В группе больных ММ с уровнем СЛЦ иммуноглобулинов  $\geq 160$  мг/л было больше пациентов с III стадией заболевания по Дьюри–Салмон (82,6% и 37,5%, соответственно;  $p < 0,05$ ) и II стадией заболевания по ISS (36,4% и 21,7%, соответственно;  $p > 0,05$ ). В этой группе по сравнению с группой больных с уровнем СЛЦ менее 160 мг/л в 2 раза реже встречались пациенты высокого цитогенетического риска (8,7% и 17,4%, соответственно;  $p < 0,05$ ).

При оценке влияния иммунологического варианта секреции легкой цепи (ЛЦ) у больных с различным уровнем креатинина сыворотки на ОБ и БПВ пациентов установлено следующее: медиана ОБ для группы с секрецией ЛЦ  $\lambda$  и нормальным креатинином сыворотки ( $n = 24$ ) не была достигнута, ВК – 32,8 мес.; медиана ОБ для группы с секрецией ЛЦ к и нормальным креатинином сыворотки ( $n = 53$ ) составила 74,0 мес.; для группы с секрецией ЛЦ к и повышенным креатинином сыворотки ( $n = 21$ ) – 71,6 мес. и группы с секрецией ЛЦ  $\lambda$  и повышенным креатинином сыворотки ( $n = 9$ ) – 36,8 мес., различия между всеми группами ( $p < 0,05$ ). Медианы БПВ в этих группах составили 36,6 мес., 21,2 мес., 25,8 мес. и 18 мес., соответственно;  $p > 0,05$ . Таким образом, на ОБ и БПВ в большей степени влияет повышение уровня креатинина до начала терапии, т. е. нарушение функции почек, а не тип секреции ЛЦ.

**Цитогенетические характеристики больных множественной миеломой и эффективность терапии на основе бортезомиба и аутологичной трансплантации стволовых клеток. Генетические aberrации у больных множественной миеломой, методы выявления, группы цитогенетического риска.** Стандартное цитогенетическое исследование (СЦГИ) клеток костного мозга на этапе диагностики заболевания проводилось 89 больным, у 13 (14,6%) из них митозы получены не были. Генетические aberrации (ГА) были выявлены у 7,9% больных. У 89 пациентов в дебюте ММ был выполнен FISH анализ с детекцией моносомии или делеции *RB1* гена (13(q14)), делеции гена *TP53* (17(p13.1)), химерных генов *IGH/CCND1* и *IGH/FGFR3*. Генетические aberrации были выявлены у 47,2%

пациентов. При параллельно выполненном FISH анализе у 6 пациентов с изменениями кариотипа, выявленными методом СЦГИ, у 3 больных были обнаружены дополнительные ГА: транслокация  $t(11;14)$ ) у 2 пациентов и у 1 больного – сочетание транслокаций  $(4;14)$ ,  $(11;14)$  и делеции 17p. Количество хромосомных аномалий, выявленных методом FISH с использованием зондов для детекции  $t(4;14)$ ,  $t(11;14)$ , делеции *TP53*-гена (17p13.1) и делеции *RBI*-гена, варьировало от 1 до 4.

Так, у 30 из 42 (71,4%) пациентов, которым был проведен генетический анализ, хромосомные перестройки обнаруживались как одиночная аномалия, 2 нарушения – у 10 пациентов (23,8%), 3 – у 1 (2,4%) и 4 – также у 1 пациента (2,4%). У 1 больного с нормальным кариотипом по данным СЦГИ методом FISH была выявлена делеция *TP53*-гена (17p13.1) в сочетании с трисомией 17 хромосомы. Наиболее частыми сочетаниями ГА у одного больного были: транслокация  $(4;14)$  и  $del(13)(q14)$  (3 случая), транслокации  $(4;14)$  и  $(11;14)$  (2 случая), транслокация  $(11;14)$  и  $del(17)(p13.1)$  хромосомы (2 случая), по 1 случаю сочетания  $del(13)(q14)$  и транслокации  $(11;14)$  или  $del(17)(p13.1)$ , у одного больного было выявлено сочетание транслокации  $(4;14)$ ,  $(11;14)$  и  $del(17)(p13.1)$  и у 1 больной имелись все проанализированные ГА.

При параллельном использовании СЦГИ и метода FISH генетические аберрации были выявлены у 45 из 89 (50,6%) проанализированных больных.

Трисомия без аномалии IgH выявлена у 18 больных (20,2%), перестройки IgH гена без трисомии у 3 больных (3,4%),  $t(11;14)$  – у 6 (6,7%),  $t(4;14)$  и  $t(11;14)$  – у 3 (3,4%), другие цитогенетические аномалии с отсутствием транслокации IgH или трисомии(й) или моносомии 14 (преимущественно моносомия 13 и аномалии *TP53*) у 10 больных (11,2%). Из числа выявленных методом FISH ГА изолированная  $t(11;14)$  обнаружена у 42,9% (18/42);  $del(13)(q14)$  и  $del(17)(p13.1)$  – у 9,5% (4/42) и  $t(4;14)$  – у 4,8% (2/42) пациентов.

У больных ВВММ без ГА медиана ОВ была выше, чем у больных с ГА (60,6 мес. и 47,5 мес., соответственно;  $p < 0,05$ ). Трех- и пятилетняя выживаемость в группе больных с ВВММ и ГА составила 69,1% и 26,4%, соответственно; в группе без ГА – 84,8% и 57,0%, соответственно.

Частота ГА в группах больных ММ, стратифицированных при постановке диагноза по Международной системе стадирования (ISS), отличалась и составила при ISS I 42,1% (8/19), ISS II (10/32) – 31,2% и ISS III – 45,5% (22/37) ( $p < 0,05$ ).

У больных с ГА выявлено большее число плазматических клеток (ПК), чем у больных без ГА ( $15,1 \pm 11,7\%$  (медиана 12,5%; НК 4,5%; ВК 25,3%) и  $8,7 \pm 8,9\%$  (медиана 5,2%; НК 1,4%; ВК 13%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Выявленные ГА встречались в 56,6% случаев в группе больных ММ с числом ПК в костном мозге по данным ПЦМ до 17% ( $n = 50$ ), в 66,7% случаев в группе больных с числом ПК 17–34,9% ( $n = 18$ ) и в группе с числом ПК 35% и

более ( $n = 5$ ) – у всех пациентов. Таким образом, выявлена ассоциация между процентом ПК по данным ПЦМ в костном мозге и числом больных, имеющих ГА ( $p < 0,05$ ).

При сравнении медианы ОВ пациентов группы ВВММ с наличием или отсутствием определенных ГА было выявлено следующее: медиана ОВ пациентов с  $t(11;14)$ , выявленной методом FISH, составила 58,6 мес. (НК 15,0 мес.; ВК 113,1 мес.) (26/97) ( $p = 0,06$ ),  $del(13)(q14)$  (11/96) – 40,0 мес. (НК 31,0 мес.; ВК 43,9 мес.) ( $p > 0,05$ ),  $del(17)(p13.1)$  – 27,5 мес. (НК 13,9 мес.; ВК 40,7 мес.) (10/95) ( $p = 0,06$ ). Самая низкая медиана ОВ выявлена у больных с  $t(4;14)$  – 19,9 мес. (НК 13,6 мес.; ВК 33,8 мес.) (10/96) ( $p > 0,05$ ).

ОВ пациентов с ММ при наличии изолированных ГА, выявленных методом FISH, представлена на рисунке 2. Самая низкая медиана ОВ 5,8 мес. отмечена у больного с  $t(4;14)$ . Затем следует  $del(13)(q14)$  (5 пациентов) с медианой ОВ 26,7 мес. (НК 19,2 мес., ВК 34,2 мес.),  $t(11;14)$  (18 пациентов) с медианой ОВ 122,0 мес. (НК и ВК не достигнуты) и  $del(17)(p13.1)$  (4 больных) с недостигнутой медианой ОВ. Медиана ОВ у больных ММ с изолированными ГА составила 90,7 мес. (НК 37,5 мес., ВК 144,0 мес.).

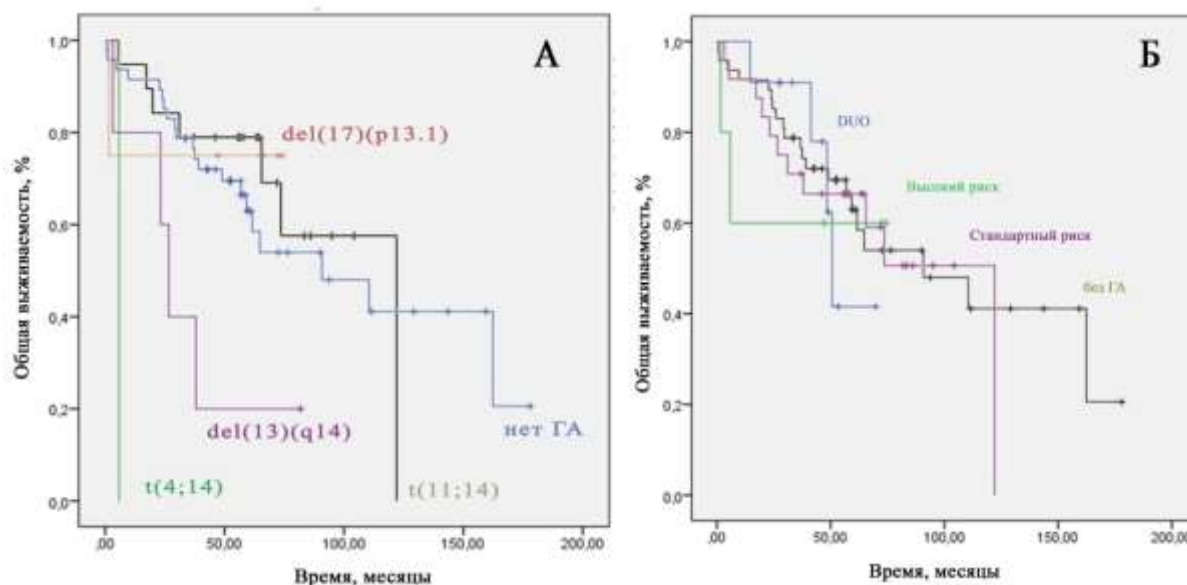


Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой с изолированными генетическими aberrациями ( $t(4;14)$  ( $n = 1$ ),  $t(11;14)$  ( $n = 18$ ),  $del(13)(q14)$  ( $n = 5$ ) и  $del(17)(p13.1)$  ( $n = 4$ )) и без ГА (А) и высокого и стандартного риска в соответствии со стратификацией mSMART 3.0, с 2 и более генетическими aberrациями (duo) и больных без генетических aberrаций (Б)

Медиана ОВ группы высокого риска (ВР) (в соответствии со стратификацией mSMART 3.0) не была достигнута (НК 52,0 мес.), в группе стандартного риска (СР) составила 122,0 мес.

Медиана ОВ пациентов, имеющих изолированные ГА, составила 14,6 мес. (НК 0,5 мес., ВК 28,7 мес.) для группы ВР и не была достигнута в группе СР (ВК 102,8 мес.) ( $p = 0,04$ ). Из пациентов с ГА была выделена группа из 9 пациентов с 2 и более ГА (2 ГА, из

которых 8 относились в группу ВР и по 1 пациенту с 3 и 4 ГА ВР), четверо из которых были отнесены к double-hit варианту. Медиана ОВ в этой группе составила 50,7 мес. (НК 46,2 мес., ВК 55,1 мес.) (рисунок 2Б).

ОВ была лучше в группе больных ММ без ГА, которым была выполнена АТСК, по сравнению с ОВ в группе пациентов без ГА и без АТСК (медиана ОВ составила 90,7 мес. (ВК 31,4 мес., ВК 150,1 мес.) и 64,7 мес. (НК 12,0 мес., ВК 117,4 мес.) соответственно;  $p > 0,05$ ) (рисунок 3А). Проведение АТСК в группах больных ММ с ГА сопровождается увеличением ОВ (медиана ОВ без АТСК – 73,6 мес., с АТСК ВК не достигнут) и 9-летней ОВ у пациентов СР. Медиана ОВ пациентов ВР без АТСК составила 48,4 мес. (НК 16,9 мес., ВК 79,9 мес.), а с АТСК (2 пациента) 4-летняя ОВ составила 80% (НК не достигнут), ( $p = 0,02$ ) (рисунок 3Б).

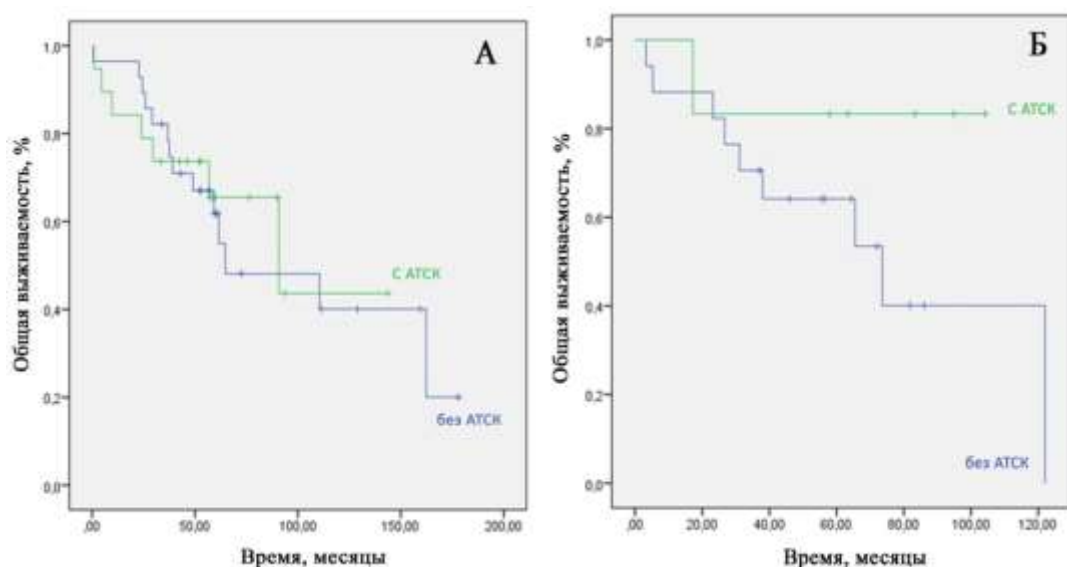


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой групп без генетических аберраций (А) и с генетическими аберрациями высокого риска (Б), получивших аутологичную трансплантацию стволовых клеток (АТСК) и без нее

Более высокие показатели ОВ были у больных, получивших АТСК в 1-й линии терапии, чем у больных, не получивших АТСК в 1-й линии терапии: при изолированной  $t(11;14)$  (70,2 мес. и 59,6 мес.), изолированной  $del(13)(q14)$  (37,5 мес. и 23,1 мес.) и при изолированной  $del(17)(p13.1)$  (24,4 мес. и 73,4 мес.).

Наиболее частыми генетическими аберрациями при ММ являются  $t(11;14)$  и  $del(13)(q14)$ ; наличие  $t(4;14)$  ассоциировано с низкой выживаемостью; АТСК значительно улучшает результаты терапии в группе высокого цитогенетического риска и не оказывает влияния на ОВ пациентов без выявленных ГА.

**Количественная оценка плазматических клеток костного мозга, опухолевая нагрузка, клинико-лабораторные особенности и эффективность терапии бортезомиб-содержащими режимами больных множественной миеломой. Для оценки количества и**

морфологии (плазмоциты, проплазмоциты, плазмобласты, лимфоидные клетки и пр.) ПК в аспирате костного мозга на этапе диагностики ММ использовалась стандартная световая микроскопия (СМ). Медиана количества ПК составила 18,4% (НК 5,2%, ВК 36,4%) (от 0,2 до 96,8%). 137 больным (89,5%) на этапе диагностики была проведена 5-цветная проточная цитометрия (ПЦМ). Медиана количества ПК, полученная методом ПЦМ, составила 6,5% (НК 1,3%, ВК 1,9%, вариации от 0% до 75,8%) и была ниже, чем при использовании метода СМ 18,4% (НК 5,2%, ВК 26,4%, от 0,2% до 96,8%) при сравнении пар. Эти различия, вероятно, обусловлены примесью периферической крови в пробе костного мозга, используемой для ПЦМ.

На основании результатов статистического анализа с использованием технологии построения классификационных деревьев было выделено три группы больных с различным количеством ПК по данным СМ: с числом плазматических клеток менее 20% ( $n = 43$ ), с числом ПК от 20 до 40% ( $n = 18$ ) и с числом ПК более 40% ( $n = 23$ ). Медиана ОВ у пациентов с числом ПК менее 20%, была больше, чем у больных с числом ПК более 40% (47,2 мес. (SD 35,2 мес.) и 35,1 мес. (SD 24,3 мес.), соответственно;  $p < 0,01$ ). Медиана ОВ у пациентов с ПК 20–40% составила 31,5 мес. (SD 31,0 мес.) и была выше, чем у больных с числом ПК более 40% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4А).

При использовании подобного статистического анализа с учетом числа ПК костного мозга, установленного методом ПЦМ, были выявлены другие пороговые значения ПК, влияющие на ОВ: число ПК в костном мозге менее 17% ( $n = 62$ ), от 17% до 35,0% ( $n = 14$ ) и более 35% ( $n = 7$ ). Наибольшей ОВ была в группе больных с числом ПК менее 17%, промежуточной – в группе с числом ПК от 17% до 35%, и наименьшей – в группе больных с числом ПК более 35% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4Б).

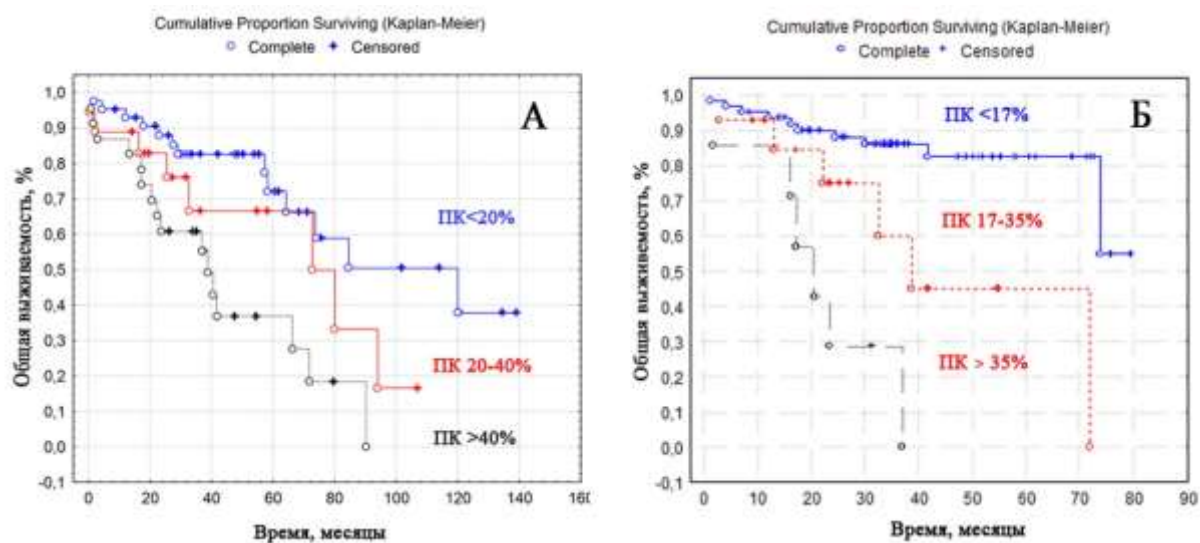


Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов с впервые выявленной множественной миеломой при различном количестве плазматических клеток (ПК) в костном мозге по данным световой микроскопии (А) и проточной цитометрии (Б)

Более того, доля умерших пациентов была выше среди пациентов с большим числом ПК в костном мозге, определенных методом ПЦМ (16,1%, 42,9% и 85,7%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Установлено, что риск летальных исходов при уровне ПК, оцененных методом ПЦМ, от 17% до 35% выше в 3,9 раза, а при уровне ПК более 35% – в 31,2 раза, чем у пациентов с уровнем ПК менее 17% (ранговая корреляция Спирмена  $RG = +0,75$ ).

Для оценки степени опухолевой инфильтрации костного мозга была рассчитана опухолевая нагрузка (ОН):  $ОН (\%) = ПК (\text{по данным СМ}) (\%) \times ТПК (\%) / ПК (\text{по данным ПЦМ})$ , где ТПК – трансформированные ПК.

Медиана ОН у больных ММ, которым была выполнена оценка числа ПК костного мозга двумя методами ( $n = 104$ ), составила 16,5% (НК 6,5%, ВК 37,1% (от 0,17 до 91,6%)). Все больные были разделены на 2 группы (за пороговое значение принято значение, близкое к медиане): с низкой  $\leq 17\%$  и высокой  $> 17\%$  ОН. Больные с высокой ОН были старше, отличались более низким уровнем гемоглобина и количеством тромбоцитов, более высоким уровнем парапротеина и кальция сыворотки крови, плазмобластной морфологией и тенденцией к более высокому уровню креатинина сыворотки крови, у них чаще выявлялась III стадия по ISS. Пациенты с ОН более 35,5% (соответствует верхнему квартилю) характеризовались более короткой ОВ (42,0 мес.) по сравнению с ОВ пациентов, имеющих ОН в дебюте заболевания менее 6,7% (соответствует нижнему квартилю) (медиана не достигнута) ( $p > 0,05$ ). Медиана ОВ пациентов с ОН в пределах 6,7–35,5% составила 78,0 мес. Таким образом, пациенты с высокой ОН характеризовались более тяжелыми проявлениями заболевания и неблагоприятным прогнозом.

**Иммунофенотипические характеристики плазматических клеток больных множественной миеломой: клиничко-лабораторные особенности, эффективность терапии режимами на основе бортезомиба, фенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска.** В дебюте заболевания у 137 больных с установленным диагнозом ММ проведена оценка антигенов на поверхности ПК. Плазматические клетки всех обследованных больных экспрессировали антигены  $CD38^+$  и  $CD138^+$ . Оценка поверхностных маркеров трансформированных ПК с использованием ПЦМ показала наличие экспрессии  $CD45^+$  в 43,1% случаев (46/102), отсутствие экспрессии  $CD19^-$  – в 90,6% случаев (96/106), наличие экспрессии  $CD20^+$  – в 8,9% с коэкспрессией – в 11,1% случаев (18/90), отсутствие экспрессии  $CD27^-$  – в 62,7% случаев (54/86), наличие экспрессии и коэкспрессии  $CD56^+$  – в 61,0% и 6,7% соответственно (71/105), наличие экспрессии и коэкспрессии  $CD117$  – в 34,4% и 17,7% случаев, соответственно (50/104). Наиболее часто отмечалась комбинация трех aberrантных маркеров на поверхности ПК (27,8%), далее в порядке убывания: экспрессия 5 антигенов – 22,8%, двух – 20,3%, одного – 7,6% (6 случаев) и реже всего 6 (2 случая, 2,5%).



Сравнение клинических и лабораторных данных пациентов с отсутствием и экспрессией изучаемых маркеров на поверхности ТПК не выявило достоверных различий между группами больных с наличием экспрессии CD19 и без данной экспрессии. При наличии экспрессии CD20<sup>+</sup> отмечена тенденция к более низкому уровню парапротеина, более высокому значению уровня вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов и ЛДГ. У пациентов с отсутствием экспрессии CD27 на поверхности ТПК уровни ЩФ и РР сыворотки крови были выше, а количество тромбоцитов ниже, чем у больных, ТПК которых экспрессировали CD27<sup>+</sup>; в группе с экспрессией CD27<sup>+</sup> не было выявлено секретиции ЛЦ к и IgАк. У больных с CD56<sup>+</sup> число лейкоцитов и нейтрофилов было ниже, чем у пациентов с отсутствием экспрессии антигена CD56<sup>-</sup> на поверхности ТПК. При наличии экспрессии антигена CD117<sup>+</sup> отмечались более низкие уровни креатинина и β<sub>2</sub>-микроглобулина сыворотки и более высокие уровни гемоглобина, чем у пациентов без экспрессии CD117. Что касается плазмобластной морфологии, то она чаще отмечалась в группе CD117<sup>+</sup>, чем в группе CD117<sup>-</sup> (27/61,4% и 17/38,6%, соответственно; p < 0,05). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные лабораторные показатели у пациентов с множественной миеломой с отсутствием и наличием экспрессии антигенов на поверхности плазматических клеток костного мозга

Показатель	n	Медиана	НК	ВК	n	Медиана	НК	ВК	p
	Наличие экспрессии CD20 <sup>+</sup>				Отсутствие экспрессии CD20 <sup>-</sup>				
ЛДГ, Ед/л	11	488	300	686	41	425	321	467	0,07
М-градиент, г/л	15	20,25	3,75	44,04	61	31,83	8,71	54,57	0,08
Вовлеченные СЛЦ, мг/л	8	180	162	180	27	160	37,4	176	0,08
	Наличие экспрессии CD27 <sup>+</sup>				Отсутствие экспрессии CD27 <sup>-</sup>				
Гемоглобин, г/л	25	111	99	127	44	105,5	80,5	118,5	0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	25	228	191	303	43	203	145	256	0,01
РР, г/л	25	20,49	0	41,2	45	37,8	0	62,36	0,04
	Наличие экспрессии CD56 <sup>+</sup>				Отсутствие экспрессии CD56 <sup>-</sup>				
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	78	5,6	4,3	6,7	37	6,6	5,7	7,9	0,01
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	64	2,77	1,96	3,92	28	4,42	3,22	5,19	0,02
	Наличие экспрессии CD117 <sup>+</sup>				Отсутствие экспрессии CD117 <sup>-</sup>				
Креатинин, мкмоль/л	54	0,089	0,074	0,112	52	0,096	0,076	0,223	0,02

Гемоглобин, г/л	55	112	91	122	54	98	80	118	0,04
$\beta$ 2-микро-глобулин, мг/мл	52	3,98	3	5,75	48	5,78	3,57	13	0,003

Проведенный анализ наличия ГА у пациентов с различными особенностями фенотипа ПК показал, что ГА абберации чаще встречались у пациентов без экспрессии изученных маркеров: так, при отсутствии экспрессии CD45<sup>-</sup> ГА встречались у 77,5% пациентов при сравнении с пациентами, ПК которых экспрессировали данный маркер (59,4%). Аналогичная закономерность была характерна и для больных ММ, ПК которых не экспрессировали CD20<sup>-</sup> (74% и 60% соответственно), CD27<sup>-</sup> (80,6% и 35,3%) и CD117<sup>-</sup> (81,5% и 60,6% соответственно), причем t(4;14) встречалась достоверно чаще в группе с CD117<sup>-</sup> по сравнению с CD117<sup>+</sup> пациентами (87,5% и 12,5% соответственно;  $p < 0,05$ ). В то же время ГА встречались чаще при наличии экспрессии CD56<sup>+</sup>, чем в противоположной группе (75,0% и 37,5% соответственно), а наиболее частой аномалией была t(11;14), выявленная у 37,5% пациентов ( $p = 0,06$ ).

При абберантной экспрессии анализируемых антигенов ТПК наиболее часто выявлялась ГА в виде t(11;14): для CD45<sup>-</sup> в 39,4% случаев, CD20<sup>+</sup> в 27,3%, CD27<sup>-</sup> в 37,8%, CD56<sup>+</sup> в 37,5% и CD117<sup>+</sup> в 32,4%. При экспрессии CD20<sup>+</sup> t(4;14), del(13)(q14) и del(17p) отсутствовали, а t(11;14) отмечалась в 27,3% случаев. ГА в виде t(4;14) наиболее часто отмечена при отсутствии экспрессии CD27<sup>-</sup> (в 18,9% случаев), а del(13)(q14) при экспрессии CD117<sup>+</sup> (15,2%), а другие ГА в этой группе встречались реже всего (от 6,3% у CD45<sup>-</sup> пациентов до 10,8% при CD27<sup>-</sup>). При экспрессии ПК антигена CD117<sup>+</sup> реже, чем в группе без экспрессии этого антигена, выявлялась del(17)(p13.1) (3,0% и 26,9%, соответственно;  $p < 0,05$ ), имелась тенденция к большей частоте t(11;14) у пациентов, не экспрессирующих антиген CD27<sup>-</sup> по сравнению с пациентами с экспрессией данного маркера (37,8% и 11,8% соответственно;  $p = 0,06$ ) и экспрессирующих антиген CD56<sup>+</sup> (37,5% и 11,8% при CD56<sup>-</sup> соответственно;  $p = 0,06$ ). Наиболее редко del(13)(q14) отмечалась при отсутствии экспрессии CD45<sup>-</sup> (6,3%).

При оценке комбинированной экспрессии на поверхности ПК маркеров CD27 и CD56 все анализированные ГА отмечались только в группе CD56<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> и отсутствовали в группе CD56<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>. При этом t(11;14) выявлялась достоверно чаще в группе пациентов, ПК которых характеризовались фенотипом CD56<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> (в 44,8% случаев,  $p < 0,05$ ) и не выявлялась в группах CD56<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> и CD56<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>. При фенотипах CD56<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup> и CD 56<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup> del(13)(q14) была выявлена в 13,8% и 12,5% случаев соответственно и не встречалась при других комбинациях данных маркеров. ГА в виде del(17)(p13.1) выявлялась при всех указанных фенотипах, за исключением CD56<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>.

При оценке комбинированной экспрессии на поверхности ПК маркеров CD56 и CD117 ГА в виде t(4;14) и del(13)(q14) не обнаруживались у пациентов с фенотипом CD56<sup>-</sup>

CD117<sup>+</sup>, а t(11;14) встречалась наиболее часто у пациентов с фенотипом CD56<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup> (в 50% случаев), а del(17)(p13.1) в группе CD56<sup>-</sup>CD117<sup>+</sup> (в 33,3% случаев). ГА t(4;14) достоверно чаще выявлялась в группе CD56<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup> (в 75,0% случаев,  $p < 0,05$ ), чем при других комбинациях маркеров CD56 и CD117.

Оценка ОВ выявила тенденцию к лучшей ОВ у больных с экспрессией CD45 при сравнении с пациентами CD45<sup>-</sup> (медианы не достигнуты, НК при наличии – не достигнут, при отсутствии экспрессии CD45 соответствовал 33,8 мес.), экспрессии CD20<sup>+</sup> (медиана не достигнута и 68,3 мес. у пациентов CD20<sup>-</sup>); экспрессии CD27<sup>+</sup> по сравнению с CD27<sup>-</sup> (медианы ОВ не достигнуты в обеих группах) ( $p = 0,20$ ) и БПВ; ОВ ( $p < 0,05$ ) при экспрессии CD117<sup>+</sup> по сравнению с CD117<sup>-</sup> (медиана ОВ не достигнута в обеих группах, НК составил 34,7 мес. и 24 мес. в группах CD117<sup>+</sup> и CD117<sup>-</sup> соответственно) и БПВ. В то же время ОВ ( $p = 0,04$ ) и БПВ у пациентов при отсутствии экспрессии CD56<sup>-</sup> (медианы ОВ не достигнуты в обеих группах) была выше (рисунки 5 (I–V)).

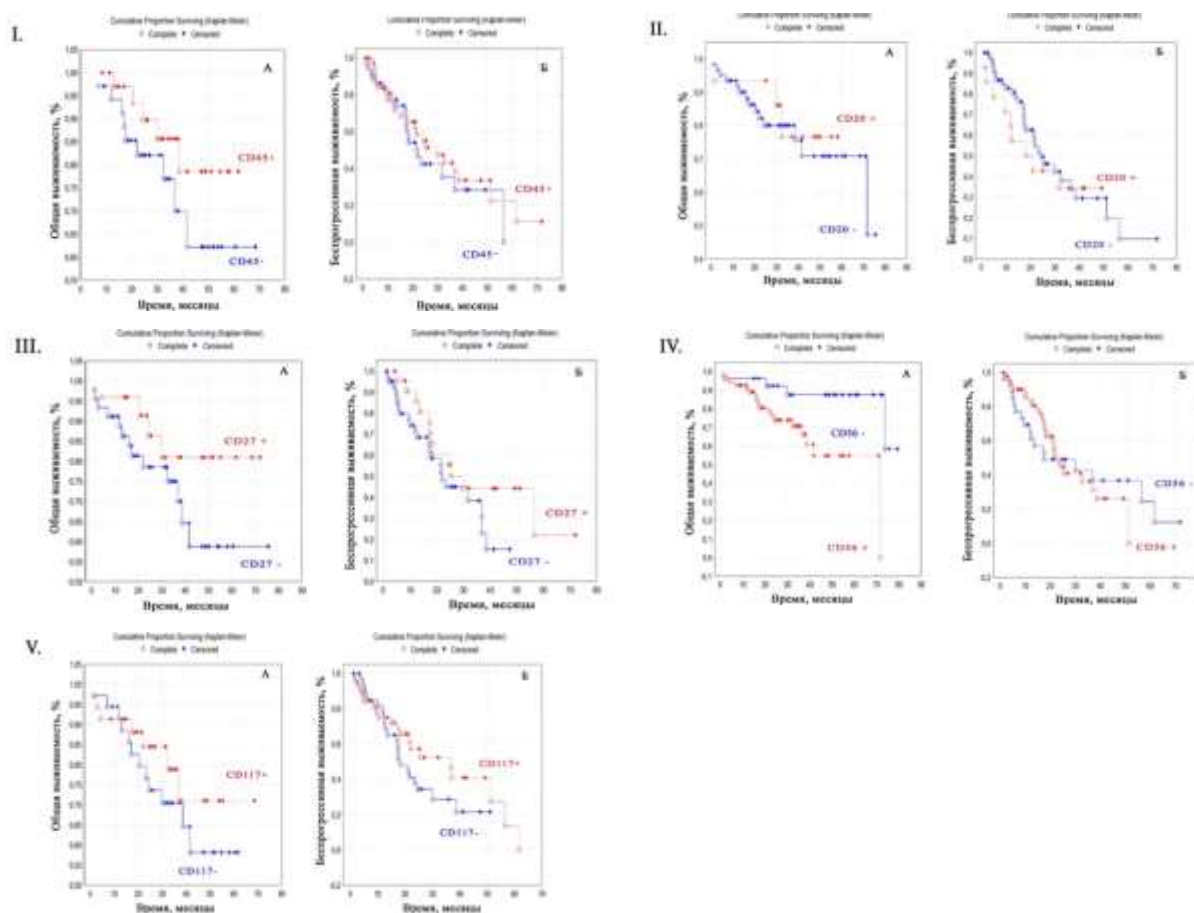


Рисунок 5 – Общая (А) и безрегрессионная (Б) выживаемость пациентов с впервые выявленной множественной миеломой с экспрессией и без экспрессии антигена CD45 (I), CD20 (II), CD27 (III), CD56 (IV) и CD117 (V) плазматическими клетками

При комбинированной экспрессии маркеров CD27 и CD56 ОВ была ниже у пациентов с aberrантной экспрессией антигенов CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>, которая составила 38,7 мес. (НК

20,0 мес.) по сравнению с медианой ОБ пациентов с фенотипом ТПК CD27<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup> (медиана не достигнута) ( $p = 0,12$ ). Медиана БПВ практически не отличалась в группах с фенотипом CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> и CD27<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup> и была худшей в группах больных с фенотипом ТПК CD27<sup>-</sup>CD56<sup>-</sup> (12,2 мес.) по сравнению с медианой БПВ у больных с фенотипом ТПК CD27<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (24,1 мес.) ( $p = 0,06$ ).

Медиана ОБ при комбинации различных вариантов экспрессии CD56 и CD117 достоверно отличалась в целом по группе ( $p < 0,05$ ), при этом отличия были незначительны в группах с отсутствием экспрессии CD56<sup>-</sup> (CD56<sup>-</sup>CD117<sup>+</sup> и CD56<sup>-</sup>CD117<sup>-</sup>) и достоверно различались между группами CD56<sup>+</sup> вне зависимости от отсутствия или наличия экспрессии CD117 (медиана не достигнута и 37,4 мес. соответственно;  $p < 0,01$ ) и группами CD56<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup> (медиана 72,1 мес.) и CD56<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> (медиана 37,4 мес.) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наихудшие результаты ОБ характерны для пациентов, ТПК которых экспрессируют на своей поверхности антиген CD56<sup>+</sup> и не экспрессируют антиген CD117, а также не экспрессируют антигены CD27 и 56. Отмечается тенденция к худшим показателям БПВ у пациентов, плазматические клетки которых экспрессируют на своей поверхности антиген CD56<sup>+</sup> вне зависимости от экспрессии антигена CD117.

При оценке поверхностных маркеров ТПК на различных стадиях заболевания по системе ISS у больных ММ в стадии III по сравнению с больными ММ со стадиями I и II отмечена тенденция к более частому отсутствию экспрессии CD27 (52,1%, 25,0% и 22,9% соответственно) и CD45 (41,7%, 27,1% и 31,3% соответственно) и присутствию CD56 (47,1%, 25,0% и 27,9% соответственно). Таким образом, наиболее тяжелые стадии заболевания на этапе диагностики чаще характеризовались фенотипом ТПК CD45<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>.

Принимая во внимание влияние фенотипических особенностей ТПК на ОБ обследованных пациентов с ММ, были выбраны комбинации позитивных и негативных маркеров. К позитивным маркерам была отнесена экспрессия CD45, CD27 и CD117, а к негативным – CD19, CD20 и CD56. Всего было проанализировано 105 комбинаций, каждому из маркеров присуждался 1 балл (рисунок 6А). По мере увеличения числа позитивных маркеров с 1 до 3 уменьшалось число умерших пациентов: с 55,6% до 33,3% и 7,7% соответственно ( $R_g = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ). В зависимости от количества баллов, относящихся к позитивной группе, и количества баллов, относящихся к негативной группе, была оценена ОБ. В комбинации П2–3/ПЗН2 медиана ОБ, а также НК достигнуты не были. В комбинации П1Н1/П2Н2/ПЗН3 медиана ОБ составила 104,9 мес. (ВК 139,2 мес., НК 35,5 мес.), при наличии П1Н1–2/П2Н2 медиана ОБ составила 42,7 мес. (ВК 59,2 мес., НК 13,0 мес.), ( $p < 0,05$ ) (рисунок 6Б).

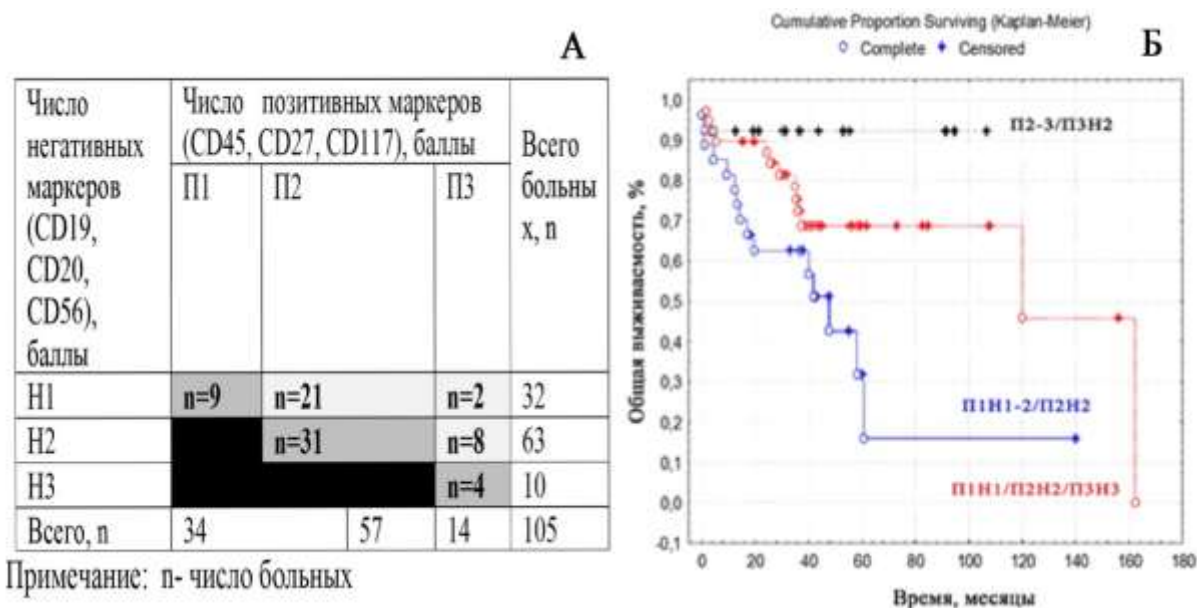


Рисунок 6 – Фенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска. Комбинации негативных и позитивных маркеров на поверхности трансформированных плазматических клеток у больных множественной миеломой (А) и общая выживаемость пациентов с впервые выявленной множественной миеломой в зависимости от представленности в фенотипе трансформированных плазматических клеток позитивно и негативно влияющих маркеров (Б)

На основании полученных результатов складывается впечатление о наибольшем влиянии на ОВ числа позитивных маркеров или маркеров «защиты», при увеличении которых происходит нивелирование влияния негативных маркеров вне зависимости от их числа. Таким образом, на основании данной шкалы можно предсказать ОВ пациентов с ММ. Так, даже при наличии экспрессии 2 негативных маркеров, но при наличии экспрессии 2–3 позитивных маркеров ОВ будет лучше, чем при других комбинациях позитивных и негативных фенотипических маркеров.

**Особенности иммунофенотипа плазматических клеток костного мозга больных множественной миеломой с плазмобластной морфологией, плазмоцитомами и остеодеструктивным синдромом.** Плазмобластная миелома по данным световой микроскопии костного мозга (более 2% плазмобластов в миелограмме) [Fitzpatrick M.J. et al., 2021] выявлена у 8 пациентов: у 3 (8,6%) из 35 больных с плазмоцитомами и 5 (4,5%) из 110 больных основной группы без плазмоцитом, различия статистически недостоверны. У пациентов, имеющих плазмобластную морфологию плазматических клеток костного мозга, экспрессия антигена CD20 отмечалась в 16,7%, CD56<sup>+</sup> и 117<sup>+</sup> в 85,7% и 71,4% соответственно, а отсутствие экспрессии CD27 – в 83,3% случаев. При сравнении экспрессии данных маркеров ТПК у пациентов с плазмоцитарной и плазмобластной морфологией миеломы различия были статистически недостоверны.

Медуллярные и экстрамедуллярные плазмоцитомы были выявлены у 38 (24,8%) из 153 пациентов, оцененных в дебюте заболевания. Медиана ОВ больных ВВММ, имеющих в дебюте заболевания плазмоцитомы, была ниже, чем в группе без плазмоцитом (28,1 мес. и медиана ОВ не достигнута соответственно;  $p = 0,07$ ). У больных с плазмоцитомами несколько чаще отмечалась секреция ЛЦ к, чем у больных без плазмоцитом (15,8% и 9,3%, соответственно) и реже IgA $\lambda$  (5,3 и 13,0%, соответственно).

Цитогенетическое исследование с использованием СЦГИ и метода FISH было проведено у 24 пациентов с ММ и плазмоцитомами и выявило изменения у 11 (45,8%) из них. Наиболее частыми ГА были t(11;14) и del(17)(p13.1) (25,0%). Анализ характера ГА у больных ММ с плазмоцитомами и без плазмоцитом не выявил значительных различий по частоте t(4;14), t(11;14), del(13)(q14), но del(17p)(p13.1) чаще встречалась у пациентов с плазмоцитомами (25,0% и 6,4%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Более того, при статистическом анализе установлено, что наличие del(17p)(p13.1) у больных ММ более чем в 5 раз увеличивает вероятность плазмоцитом (OR = 5,2, 95% ДИ 1,3–20,6). При оценке поверхностных антигенов ТПК костного мозга у пациентов ММ с плазмоцитомами по сравнению с популяцией больных с ММ без плазмоцитом реже встречалась экспрессия CD20<sup>+</sup> и отсутствие экспрессии антигена CD27<sup>-</sup>,  $p > 0,05$ .

Поражение костей было оценено с помощью стандартного рентгенологического исследования у 114 пациентов. Сравнение экспрессии поверхностных маркеров ПК не выявило различий в группах пациентов с диффузным остеопорозом, поражением плоских и трубчатых костей. Размеры костных дефектов в плоских костях при всех вариантах aberrантных фенотипов были больше, чем в трубчатых: у пациентов с экспрессией CD56<sup>+</sup> (13,8 мм и 7,5 мм без экспрессии, соответственно;  $p = 0,08$ ), CD20<sup>+</sup> (14,0 мм и 4,5 мм, соответственно;  $p > 0,05$ ) и CD117<sup>+</sup> (15,9 мм и 7,6 мм, соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Изменения фенотипа плазматических клеток у больных множественной миеломой на фоне терапии с включением бортезомиба и аутологичной трансплантации стволовых клеток.** У 76 пациентов с ММ проведена оценка основных антигенов плазматических клеток на этапе диагностики и на различных этапах заболевания. Оценка фенотипа ТПК до и после индукционной химиотерапии была произведена у 70 пациентов, в том числе у 23 больных после АТСК. Случаи, когда фенотип изменялся по одному или нескольким маркерам относительно фенотипа дебюта заболевания, наблюдались у 36 (51,4%) пациентов после полихимиотерапии и у 15 пациентов (65,2%) после АТСК, результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Изменение фенотипа трансформированных плазматических клеток (% от всех случаев) после терапии индукции: (+) приобретение маркера, (-) потеря маркера

	Пациенты с приобретением/потерей маркера, %					
	CD45 +/-	CD 19 +/-	CD 20 +/-	CD 27 +/-	CD 56 +/-	CD 117 +/-
После терапии индукции	18,6/12,9	12,9/4,3	4,3/4,3	4,3/2,9	4,3/8,6	1,4/8,6
После АТСК	13,0/4,3	4,3/4,3	4,3/8,7	8,7/17,4	0 /13,0	8,7/21,7

Анализ изменения экспрессии поверхностных антигенов ТПК после проведенной терапии индукции и/или индукции с АТСК показывает, что изменения фенотипа характеризуются приобретением или потерей антигенов, определяющих популяцию нормальных ПК, а именно приобретением CD45, CD19 и потерей CD20, CD56 и CD117. Что касается маркера CD27, то более часто отмечалась потеря данного антигена после АТСК, чем после индукционных режимов (17,4% и 2,9%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

В динамике всего оценено 275 фенотипов: 15 в стадии рецидива заболевания, 80 – в стадии прогрессии, 4 – в стадии стабилизации, 2 – в стадии минимального ответа, 44 – в стадии частичной ремиссии, 71 – в стадии очень хорошей частичной ремиссии, 52 – в стадии полной ремиссии и 10 – в стадии строгой полной ремиссии. В группу ПЗ+СЗ+Р вошли 99 фенотипов, а в группу ПР+ЧР+ОХЧР+сПР – 174.

Изменений фенотипа не было выявлено в 89 (32,4%) случаях, изменения по 1 или нескольким маркерам были выявлены в 186 (67,6%) случаях, данные по изменению иммунофенотипа ПК на разных стадиях заболевания представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Частота изменений фенотипа трансформированных плазматических клеток у больных множественной миеломой на разных стадиях заболевания (по 1 и более антигенам)

Стадия заболевания	Изменения фенотипа		Стадия заболевания	Изменения фенотипа	
	n	%		n	%
Рецидив (Р)	10	66,7	Частичная ремиссия (ЧР)	23	52,3
Прогрессия заболевания (ПЗ)	57	71,3	Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)	50	70,4
Стабилизация заболевания (СЗ)	2	50	Полная ремиссия (ПР)	37	71,1
Минимальный ответ (МО)	0	0	Строгая полная ремиссия (сПР)	7	70,0
ПЗ+СЗ+Р	69	69,7	ПР+ЧР+ОХЧР+сПР	117	68,4

Реже изменения фенотипа (по 1 или нескольким маркерам) отмечались на этапах СЗ–ЧР, несколько чаще – в рецидиве заболевания, на остальных этапах – результаты были сравнимы (таблица 5).

Таблица 5 – Изменение фенотипа трансформированных плазматических клеток (% от всех случаев) от исходного на разных этапах заболевания: (+) приобретение маркера, (–) потеря маркера

Стадия заболевания	Приобретение/потеря антигенов трансформированных плазматических клеток, %					
	+/-CD45	+/-CD19	+/-CD20	+/-CD27	+/-CD56	+/-CD117
Р	13,3/20,0	13,3/0,0	6,7/0,0	20,0/6,7	6,7/6,7	0,0/40,0
ПЗ	26,3/15,0	20,0/8,8	3,8/3,8	5,0/8,8	10,0/7,5	1,3/10,0
СЗ	0,0/25,0	25,0/0,0	0,0/0,0	25,0/0,0	0,0/0,0	0,0/25,0
ЧР	12,2/7,3	17,1/4,9	4,9/7,3	9,8/0,0	0,0/12,2	2,4/12,2
ОХЧР	31,0/12,7	15,5/7,0	2,8/2,8	7,0/19,7	4,2/8,5	5,6/12,7
ПР	38,5/1,9	19,2/0,0	7,7/15,4	7,7/9,6	1,9/32,7	0,0/21,2
сПР	50,0/0,0	40,0/0,0	0,0/0,0	0,0/10,0	0,0/10,0	0,0/40,0
ПЗ+СЗ+Р	23,2/16,2	19,2/7,1	4,0/3,0	8,1/8,1	9,1/7,1	1,0/15,2
ПР+ЧР+ОХЧР	29,9/7,5	18,4/4,0	4,6/7,5	7,5/11,5	2,3/16,7	2,9/16,7

У 23 пациентов наблюдалось появление двух популяций ТПК. У 17 пациентов две популяции выявлялись однократно за все время наблюдения, а у 6 пациентов – более одного раза.

**Изменения субпопуляций плазматических клеток и минимальная остаточная болезнь у больных множественной миеломой на фоне терапии бортезомиб-содержащими режимами.** До начала терапии и после проведения терапии индукции ремиссии у 53 больных ММ, в том числе у 23 после АТСК, была проведена оценка популяции плазматических клеток. Из всей популяции ПК (все ПК) выделялись популяции с трансформированным фенотипом (ТПК), клетки, удовлетворяющие критериям нормальных ПК по данным проведенного иммунофенотипирования (НПК). Клетки, соответствующие фенотипу трансформированных плазматических клеток (ТПК) в дебюте заболевания, после проведенной терапии индукции оценивались как минимальная остаточная болезнь (МОБ) 1, а после и АТСК – как МОБ2.

Уровень ПК, относящихся к категории МОБ (исходно – ТПК), достоверно уменьшался после проведения химиотерапии индукции ремиссии с 10,07% в дебюте заболевания до 0,58% после терапии индукции ( $p < 0,001$ ) и в последующем после АТСК до 0,21% ( $p < 0,05$ ), подобные закономерности наблюдались в отношении ТПК и всех ПК (CD38<sup>+</sup>CD138<sup>+</sup>).



В то же время отношение нормальных ПК ко всем ПК (НПК/все ПК) возрастало по мере проведения терапии 1-й линии с 0,20 в дебюте заболевания до 0,39 после этапа индукции ремиссии и до 0,46 после проведения АТСК ( $p < 0,05$ ).

В группу МОБ-негативных пациентов вошли 38 пациентов после режимов индукции ремиссии, в том числе после АТСК (13 чел.), с отсутствием определяемой методом ПЦМ МОБ. После проведения химиотерапевтических режимов индукции статуса МОБ-негативности достигли 25 (47,2%) из 53 проанализированных пациентов, после ВДХ с АТСК – 13 (54, 2%) из 24 проанализированных. В группе МОБ-негативных пациентов медиана ОВ достигнута не была, при наличии МОБ медиана ОВ составила 78,6 мес. ( $p > 0,05$ ). ОВ на сроке наблюдения 70 мес. в первой группе составила 78%, во второй – 68%. Таким образом, достижение МОБ-негативного статуса положительно влияет на ОВ пациентов с ММ.

**Клинические, молекулярно-генетические и иммунофенотипические предикторы эффективности терапии на основе бортезомиба больных множественной миеломой.** Для выделения факторов, оказывающих влияние на ОВ пациентов, получивших в 1-й линии терапии бортезомиб-содержащие режимы, был проведен многофакторный анализ демографических, клинических и лабораторных данных, полученных на этапе первичного обследования.

Не выявлено влияния на ОВ пациентов таких факторов как возраст, пол, уровень гемоглобина, альбумина,  $\beta_2$ -микроглобулина, количества тромбоцитов, а также типа секретируемого иммуноглобулина.

В то же время сочетание уровня альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина сыворотки крови (стадия ISS) ( $p < 0,001$ ), проведенная АТСК ( $p < 0,05$ ), уровень вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов ( $p < 0,05$ ), нарушение функции почек с уровнем креатинина сыворотки более 0,176 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), отсутствие экспрессии на поверхности ПК CD56 в сочетании с отсутствием экспрессии антигена CD27 в дебюте заболевания ( $p = 0,07$ ), а также процент ПК костного мозга по данным ПЦМ ( $p = 0,007$ ) имеют статистически достоверное прогностическое влияние на ОВ пациентов, получивших индукционную терапию на основе протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба.

К наиболее значимым прогностическим факторам по результатам многофакторного анализа были отнесены стадия заболевания по системе ISS (HR 2,38; 95% ДИ: 1,441–3,929),  $p = 0,0007$ , уровень вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов (менее 160 мг/дл) (HR 0,99; 95% ДИ: 0,978–0,998),  $p = 0,02$  и количество ПК в аспирате костного мозга по данным ПЦМ  $\geq 35\%$  (HR 2,39; 95% ДИ: 1,528–3,736),  $p = 0,0001$  в дебюте заболевания.

С учетом полученных данных можно предположить, что комбинированная терапия с включением ингибитора протеасомы I поколения бортезомиба может рассматриваться в качестве оптимальной опции для пациентов с I стадией ISS, уровнем вовлеченных СЛЦ

иммуноглобулинов менее 160 мг/л, количеством ТПК по данным ПЦМ в аспирате костного мозга в дебюте заболевания менее 17%, с фенотипом, представленным 2–3 позитивными маркерами (CD45, CD27, CD117) или 3 позитивными и 2 негативными (CD19, CD20, CD56), нормальными значениями креатинина и ГА стандартного риска. В группе больных моложе 65 лет при отсутствии противопоказаний наилучшие результаты дает включение АТСК в 1-й линии терапии.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с впервые выявленной множественной миеломой длительность ответа на стандартную химиотерапию короче, чем при использовании схем с применением ингибитора протеасом I поколения бортезомиба; оптимальным является режим VCD с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток.

2. У больных с рецидивами/резистентной множественной миеломой риск смерти или перехода на третью линию терапии в 2,5 раза ниже в группе, получившей иммуномодулирующие препараты, чем в группе, получившей повторное лечение на основе ингибитора протеасом I поколения.

3. Беспрогрессивная выживаемость существенно хуже у больных множественной миеломой с секрецией IgG, легкой цепи  $\lambda$  и уровнем вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов выше 160 мг/л.

4. Наиболее частыми генетическими абберациями при множественной миеломе являются t(11;14) и del(13)(q14); наличие t(4;14) ассоциировано с низкой выживаемостью; del(17p) увеличивает вероятность плазмоцитом более чем в 5 раз. Аутологичная трансплантация стволовых клеток значительно улучшает результаты терапии в группе высокого цитогенетического риска.

5. На результаты терапии пациентов с множественной миеломой влияет наличие почечной дисфункции в дебюте заболевания, обусловленной секрецией легкой цепи  $\lambda$ . Более высокий уровень креатинина сыворотки крови отмечен у больных с экспрессией миеломными клетками CD117<sup>+</sup>.

6. Выявление на этапе диагностики фенотипа CD45<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> трансформированных плазматических клеток ассоциируется с более тяжелой стадией заболевания, наличием генетической абберации t(11;14). Транслокация t(4;14) чаще выявляется у пациентов с фенотипом миеломных клеток CD56<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup>. Экспрессия антигена CD117<sup>+</sup> ассоциирована с большими размерами костных дефектов в плоских костях.

7. На основании разработанной фенотипической прогностической шкалы установлено, что экспрессия плазматическими клетками CD20, CD27 и CD117 ассоциирована с большей общей выживаемостью пациентов, в то время как экспрессия CD19, CD45 и CD56 – с меньшей.

8. Терапия индукции и проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток сопровождаются изменениями иммунофенотипа плазматических клеток костного мозга: приобретением (CD45, CD19) или потерей (CD20, CD56 и CD117) экспрессии антигенов и увеличением соотношения количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга.

9. Предикторами неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами являются число плазматических клеток более 17% в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии, III стадия по ISS, высокий уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов, почечная дисфункция и фенотип плазматических клеток CD27<sup>-</sup>CD56<sup>-</sup>.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с множественной миеломой на этапе первоначального обследования целесообразно проведение оценки опухолевой нагрузки с учетом результатов световой микроскопии и проточной цитометрии для оценки тяжести заболевания и прогноза при проведении терапии на основе бортезомиба.
2. Пациентам с множественной миеломой, имеющим генетическую абберацию del(17p), для выявления плазмоцитом необходимо использовать современные визуализирующие методы исследования.
3. Как дополнительный маркер восстановления В-клеточного гемопоэза у пациентов с множественной миеломой после проведения химиотерапии бортезомиб-содержащими режимами помимо оценки уровня иммуноглобулинов сыворотки крови обосновано использование соотношения количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга, оцененных методом проточной цитометрии.
4. У пациентов с множественной миеломой, плазматические клетки которых экспрессируют антиген CD20<sup>+</sup>, необходимо проведение цитогенетического исследования с целью обнаружения t(11;14) и определения показаний к назначению таргетных препаратов.
5. Больным с множественной миеломой и количеством плазматических клеток костного мозга менее 35% по данным проточной цитометрии целесообразно проведение цитогенетического исследования на популяции выделенных плазматических клеток.
6. Для определения прогноза больных множественной миеломой, получающих терапию на основе бортезомиба, рекомендуется использовать разработанную иммунофенотипическую шкалу прогностического риска, основанную на оценке сочетания негативных и позитивных маркеров на поверхности трансформированных плазматических клеток.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ**

1. Дарская, Е.И. Эффективность и токсичность режимов VAD-D-D и IDA-D-D, применяемых в качестве индукционной терапии у пациентов с множественной миеломой / Е.И. Дарская, С.Н. Бондаренко, Л.С. Зубаровская, Г.Н. Салогуб, Б.В. Афанасьев // Вестник гематологии. – 2006. – Т. 2, № 1. – С. 41–49.
2. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб (Велкейд) при рецидиве и рефрактерных формах множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Н.В. Степанова, К.М. Абдулкадыров, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Н.В. Медведева, И.А. Скороход, Э.И. Подольцева, Л.М. Матюхина, О.Я. Костина // **Онкогематология**. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 61–66.
3. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Л.М. Матюхина, А.С. Низамутдинова, О.Я. Костина, К.М. Абдулкадыров // **Клиническая онкогематология**. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 315–322.
4. Созин, С.Е. Случай развития острого миелобластного лейкоза (M7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы / С.Е. Созин, Г.Н. Салогуб // **Клиническая онкогематология**. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 141–145.
5. Бессмельцев, С.С. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд) / С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина, Л.В. Стельмашенко, Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, И.А. Скороход, К.М. Абдулкадыров, Н.В. Медведева, Э.И. Подольцева, Л.М. Матюхина, А.С. Низамутдинова, К.М. Абдулкадыров // **Онкогематология**. – 2008. – № 3. – С. 52–62.
6. Степанова, Н.В. Нейротоксичность Бортезомиба в лечении множественной миеломы: опыт одного центра и обзор литературы / Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Е.В. Мельникова // **Онкогематология**. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 21–28.
7. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб в терапии 1-й линии при лечении множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Н.В. Степанова, К.М. Абдулкадыров, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Н.В. Медведева, И.А. Скороход, Э.И. Подольцева, Л.М. Матюхина, О.Я. Костина // Российские медицинские вести. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 29–37.
8. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб (Велкейд) в комбинации с дексаметазоном в лечении рефрактерных, рецидивирующих форм множественной миеломы. Результаты заключительного анализа / С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина, Л.В. Стельмашенко, Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, К.М. Абдулкадыров, Т.Р. Малахова, И.А. Скороход, Н.В. Медведева, Л.И. Крылова, Э.И. Подольцева, Л.М. Матюхина, А.С. Низамутдинова, О.Я. Костина, Е.Ю. Илюшкина // **Клиническая онкогематология**. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 236–244.

9. Салогуб, Г.Н. Поражение почек при множественной миеломе / Г.Н. Салогуб, Н.В. Степанова, О.Ю. Подгаецкая // **Гематология и трансфузиология.** – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 25–33.

10. Бессмельцев, С.С. Новые подходы к лечению множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Н.В. Степанова, Г.Н. Салогуб, Т.Л. Шелковская, Т.А. Малахова, И.А. Скороход, А.В. Климович, Э.И. Подольцева, Н.О. Сараева, Н.В. Медведева, К.М. Абдулкадыров, Л.И. Крылова, Т.Г. Потрачкова, Е.Р. Мачюлайтене, Е.И. Дарская, Л.М. Матюхина, Н.А. Котова, О.Я. Костина и др. // **Вестник Российской военно-медицинской академии.** – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 149–154.

11. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб (Велкейд) и мелфалан в лечении множественной миеломы у пожилых больных / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Н.В. Степанова, К.М. Абдулкадыров, Г.Н. Салогуб, Е.Р. Мачюлайтене, Е.В. Карягина // **Онкогематология.** – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 40–45.

12. Бессмельцев, С.С. Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Н.В. Степанова, Г.Н. Салогуб, Т.Л. Шелковская, Т.А. Малахова, И.А. Скороход, Э.И. Подольцева, Н.О. Сараева, О.И. Ковалев, А.В. Климович, Н.В. Медведева, К.М. Абдулкадыров, Л.И. Крылова, Т.Г. Потрачкова, М.А. Новикова, Е.Р. Мачюлайтене, Е.И. Дарская, Л.М. Матюхина и др. // **Онкогематология.** – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 6–13.

13. Бессмельцев, С.С. Лечение молодых пациентов с впервые выявленной множественной миеломой / С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина, Л.В. Стельмашенко, Т.Л. Шелковская, Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Т.А. Малахова, И.А. Скороход, Э.И. Подольцева, Н.О. Сараева, О.И. Ковалев, И.А. Новокрещенова, Е.И. Дарская, А.В. Климович, Н.В. Медведева, Н.А. Котова, К.М. Абдулкадыров, Л.И. Крылова, Т.Г. Потрачкова, М.А. Новикова // **Український журнал гематології та трансфузіології.** – 2010. – № 5. – С. 5–14.

14. Созин, С.Е. Миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз при множественной миеломе: обзор литературы и клинические наблюдения / С.Е. Созин, Г.Н. Салогуб, И.А. Михайлова, Е.Р. Мачюлайтене, Е.А. Лохматова // **Редкие гематологические болезни и синдромы / под ред. М.А. Волковой.** – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 110–117.

15. Бессмельцев, С.С. Лечение рефрактерных/рецидивирующих форм множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Е.В. Карягина, Г.Н. Салогуб, Т.Л. Шелковская, Т.А. Малахова, И.А. Скороход, Н.В. Медведева, Н.О. Сараева, К.М. Абдулкадыров, Л.И. Крылова, Е.В. Романова, А.В. Щербакова, И.И. Кострома, Е.Р. Мачюлайтене, Н.А. Котова, О.И. Ковалев, И.А. Новокрещенова, О.Я. Костина, М.А. Новикова и др. // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 763–780.

16. Зуева, Е.Е. Множественная миелома: современные направления иммунологического мониторинга / Е.Е. Зуева, Е.Б. Русанова, К.Ю. Слободнюк,

Г.Н. Салогуб // **Эффективная фармакотерапия.** Онкология, гематология и радиология. – 2011. – № 4. – С. 22–31.

17. Бессмельцев, С.С. Эффективность леналидомида при рефрактерных/ рецидивирующих формах множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, Е.В. Карягина, Л.В. Стельмашенко, Г.Н. Салогуб, Е.Р. Мачюлайтене, К.М. Абдулкадыров, Н.А. Котова, И.И. Кострома, Н.В. Медведева, Л.И. Крылова, Е.Ю. Илюшкина // **Онкогематология.** – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 6–15.

18. Salogub, G. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma / G. Salogub, E. Lochmatova, S. Sozin // *Multiple Myeloma – An Overview* / Ajay Gupta (ed.). – InTechOpen, 2012. – P. 185–206.

19. Яковлев, А.А. Клинические особенности периферической полинейропатии при склерозирующей миеломе, осложненной развитием POEMS-синдрома / А.А. Яковлев, Е.В. Мельникова, Г.Н. Салогуб, В.Н. Захаров, А.М. Михайлов, М.В. Яковлева // **Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.** – 2013. – № 3 – С. 78–85.

20. Салогуб, Г.Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции / Г.Н. Салогуб // *Вестник гематологии.* – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 39–51.

21. Abdulkadyrov, K.M. Sotatercept in patients with osteolytic lesions of multiple myeloma / К.М. Abdulkadyrov, G.N. Salogub, N.K. Khuazheva, M.L. Sherman, A. Laadem, R. Barger, R. Knight, S. Srinivasan, E. Terpos // *Br. J. Haematol.* – 2014 Jun. – Vol. 165, N 6. – P. 814–823.

22. Монахова, В.И. Особенности иммунофенотипа плазматических клеток при множественной миеломе популяции Северо-Запада Российской Федерации / В.И. Монахова, М.В. Горчакова, Г.Н. Салогуб // *Вестник гематологии.* – 2014. – Т. 10, № 1. – С.79–80.

23. Яковлев, А.А. Периферическая нейропатия при парапротеинемических гемобластозах: диагностика и коррекция / А.А. Яковлев, Е.В. Мельникова, Г.Н. Салогуб, М.В. Яковлева // **Врач-аспирант.** – 2014. – Т. 63, № 2.3. – С. 450–459.

24. Mohamad, M. Frontline induction therapy for multiple myeloma (MM) in real-world clinical practice: Third interim analysis of the multinational, observational EMMOS study (NCT01241396) / M. Mohamad, E. Terpos, M.-V. Mateos, A. Palumbo, W. Legiec, M. Beksac, E. Laane, M.A. Bekadja, D. Nemet, V. Peceliunas, M. Cavo, P. Moreau, T. Masszi, P. Cernelc, J. Pérez de Oteyza, H. Salwender, U. Abadi, M. Dimopoulos, S. Stankovic, G.N. Salogub, W. Willenbacher, N. Abildgaard, K. Gunther, J. Silva, S. Lejniece, I. Dyagil, A. Potamianou, C. Couturier, R. Olie, C. Feys, F. Thoret-Bauchet, M. Voccadoro // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100 (Suppl. 1). – P. 504.

25. Зуева, Е.Е. Трансформация множественной миеломы в плазмноклеточный лейкоз. Клинический случай / Е.Е. Зуева, Е.Б. Русанова, Г.Н. Салогуб, И.С. Мартынкевич, Н.Ю. Цыбакова // II международный симпозиум, посвященный дню ДНК «Современные биотехнологии для науки и практики». – 2015. – С. 20.

26. Михайлов, А.М. Комплексное исследование больных моноклональной гаммапатией с POEMS-синдромом / А.М. Михайлов, С.С. Бессмельцев, В.В. Байков,

Г.Н. Салогуб // Сборник материалов XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2015. – С. 158.

27. Mohty, M. Outcome of first salvage therapy for multiple myeloma (MM) in real-world clinical practice: Results from the third interim analysis of the multinational, observational, non-interventional EMMOS study / M. Mohty, E. Terpos, M.-V. Mateos, A. Palumbo, W. Legiec, M. Beksac, E. Laane, M.A. Bekadja, D. Nemet, V. Peceliunas, M. Cavo, P. Moreau, T. Masszi, P. Cernelc, J. Pérez de Oteyza, H. Salwender, U. Abadi, M. Dimopoulos, S. Stankovic, G.N. Salogub, W. Willenbacher, N. Abildgaard, K. Gunther, J. Silva, S. Lejniece, I. Dyagil, A. Potamianou, C. Couturier, R. Olie, C. Feys, F. Thoret-Bauchet, M. Boccadoro // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2015. – Vol. 15 (Suppl. 3). – e274–e275.

28. Mohty, M. Frontline induction therapy for multiple myeloma (MM) in real-world clinical practice: third interim analysis of the multinational, observational EMMOS study (NCT01241396) / M. Mohty, E. Terpos, M.-V. Mateos, A. Palumbo, W. Legiec, M. Beksac, E. Laane, M.A. Bekadja, D. Nemet, V. Peceliunas, M. Cavo, P. Moreau, T. Masszi, P. Cernelc, J. Pérez de Oteyza, H. Salwender, U. Abadi, M. Dimopoulos, S. Stankovic, G.N. Salogub, W. Willenbacher, N. Abildgaard, K. Gunther, J. Silva, S. Lejniece, I. Dyagil, A. Potamianou, C. Couturier, R. Olie, C. Feys, F. Thoret-Bauchet, M. Boccadoro // 20<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association Vienna, Austria, June 11–14, 2015, abstract E1255.

29. Гарифуллин, А.Д. Генетические аномалии: влияние на эффективность терапии, выживаемость больных множественной миеломой, роль в оценке минимальной остаточной болезни / А.Д. Гарифуллин, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич, Е.В. Клеина, Г.Н. Салогуб, Е.В. Карягина, К.М. Абдулкадыров, А.В. Чечеткин // **Медицинская генетика**. – 2016. – Т. 15, № 9 (171). – С. 29–39.

30. Гарифуллин, А.Д. Роль молекулярно-генетических аномалий в патогенезе и стратификации риска множественной миеломы / А.Д. Гарифуллин, И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, Л.С. Мартыненко, Е.В. Клеина, Г.Н. Салогуб, Е.В. Карягина, С.М. Алексеев, К.М. Абдулкадыров // *Вопросы онкологии*. – 2016. – Т. 62, № 4. – С.429–438.

31. Гарифуллин, А.Д. Генетические аномалии: частота встречаемости и влияние на общую выживаемость. Стратификация риска больных множественной миеломой / А.Д. Гарифуллин, И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, Л.С. Мартыненко, Е.В. Клеина, Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // 13-я Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы 2016». [Электронный источник] [http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL\\_2016/POSTER\\_XIII\\_18.pdf](http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL_2016/POSTER_XIII_18.pdf)

32. Осипов, Ю.С. Опыт применения карфилзомиба в лечении пациентов с резистентным/рецидивирующим течением множественной миеломы / Ю.С. Осипов, Г.Н. Салогуб, Н.В. Степанова, Е.А. Несивкина, Т.В. Криницина, Д.В. Цындин, Е.В. Карягина, Е.В. Шляхто // 13-я Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы 2016». [Электронный источник] [http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL\\_2016/POSTER\\_XIII\\_19.pdf](http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL_2016/POSTER_XIII_19.pdf)

33. Осипов, Ю.С. Возможность использования высоких доз мелфалана и тиотепы в режиме кондиционирования у пациентов с множественной миеломой / Ю.С. Осипов, Г.Н. Салогуб, Д.В. Рыжкова, Р.В. Грозов, Н.В. Степанова, Е.А. Несивкина, Т.В. Криницина, Д.В. Цындин, В.В. Иванов, Е.Д. Салогуб, Е.В. Шляхто // 13-я Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы-2016». [Электронный источник] [http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL\\_2016/POSTER\\_XIII\\_17.pdf](http://med4share.ru/media/files/Posters/ZL_2016/POSTER_XIII_17.pdf)

34. Зуева, Е.Е. Диагностика онкогематологических заболеваний с помощью проточной цитофотометрии / Е.Е. Зуева, А.В. Куртова, Е.Б. Русанова, К.Ю. Слободнюк, М.В. Горчакова, В.И. Голубева, Г.Н. Салогуб // под ред. В.Л. Эммануэля. – СПб.: СпецЛит. – 2017. – 327 с.

35. Семочкин, С.В. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе / С.В. Семочкин, Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев, К.Д. Капланов // **Клиническая онкогематология**. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 21–31.

36. Гериатрия: руководство для врачей / под ред. Л.П. Хорошиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 624–628.

37. Салогуб, Г.Н. Значение иммунофенотипирования костного мозга методом проточной цитометрии у пациентов с множественной миеломой / Г.Н. Салогуб, М.В. Горчакова, Е.Б. Русанова // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). Сборник тезисов. – 2019. – С. 176–177.

38. Салогуб, Г.Н. Прогностическое значение результатов проточной цитометрии (ПЦМ) у пациентов с множественной миеломой. / Г.Н. Салогуб, М.В. Горчакова, Е.Б. Русанова // Вестник гематологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 60–61.

39. Виноградова, О.Ю. Многоцентровое исследование эффективности и безопасности орального ингибитора протеасом при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы (ММ) в реальной клинической практике / О.Ю. Виноградова, Ю.Б. Кочкарева, А.С. Лучинин, Г.Н. Салогуб, Ю.А. Алексеева, Т.В. Шелехова, Е.И. Дарская, Ю.С. Осипов, А.В. Петров, А.Н. Леванов, В.В. Порунова, Е.А. Никитин, Б.В. Афанасьев, В.В. Птушкин // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 63.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

БСР – бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии

ВВММ – впервые выявленная множественная миелома

ВГН – верхняя граница нормы

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВК – верхний квартиль



ВР – высокий риск  
ГА – генетические aberrации  
ДО – длительность ответа  
ИК – исторический контроль  
ИМСР – иммуномодулирующие препараты  
ИМСР – иммуномодулятор-содержащие режимы химиотерапии  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛЦ – легкие цепи  
ММ – множественная миелома  
МО – минимальный ответ  
МОБ – минимальная остаточная болезнь  
НК – нижний квартиль  
нПР – неподтвержденная ПР  
НПК – нормальные плазматические клетки  
ОБ – общий белок  
ОВ – общая выживаемость  
ОН – опухолевая нагрузка  
ОО – общий ответ (ЧР+ОХЧР+ПР)  
ОСС – общесоматический статус EGOG  
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия  
ПЗ – прогрессия заболевания  
ПК – плазматические клетки  
ПР – полная ремиссия  
ПСРЗ – прогрессия, стабилизация, рецидив заболевания  
ПЦМ – проточная цитометрия  
Р – рецидив заболевания  
РЗ – ремиссия заболевания  
РРММ – рецидив/резистентная множественная миелома  
СЗ – стабилизация заболевания  
СК – стволовая клетка  
СЛЦ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов  
СМ – световая микроскопия  
СО – стандартное отклонение  
СПБ – суточная потеря белка  
сПР – строгая полная ремиссия  
СРБ – С-реактивный белок  
СР – стандартный риск

СЦГИ – стандартное цитогенетическое исследование

ТПК – трансформированные плазматические клетки

ЧР – частичная ремиссия

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD – кластер дифференцировки

FISH – флюоресцентная гибридизация *in situ*

FLC – свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ)

ISS – Международная система стадирования

Ig – иммуноглобулин

PAD – бортезомиб, длксорубицин, дексаметазон

PP – парапротеин

SD – стандартное отклонение (СО)

VD – бортезомиб, дексаметазон

VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон

VCD – бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон