

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)**

**Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению
множественной миеломы**

Санкт-Петербург
2015

ПРЕДИСЛОВИЕ

Методические рекомендации посвящены традиционным и современным подходам к диагностике множественной миеломы и ее лечению. Современные методы диагностики, прогноза и лечения множественной миеломы позволяют на более высоком уровне, с применением молекулярно-генетических маркеров, определять стратификационные группы пациентов, прогнозировать течение заболевания и целенаправленно использовать инновационные лекарственные препараты для повышения эффективности терапии.

Предназначены для гематологов, онкологов, врачей клинической лабораторной диагностики общей практики.

Авторы: К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, С.В. Волошин, А.В. Чечеткин, И.С. Мартынкевич, Л.Н. Бубнова, В.И. Ругаль, Т.В. Глазанова, И.Е. Павлова, О.Е. Розанова, Ж.В. Чубукина, Л.С. Мартыненко, М.П. Иванова, А.В. Шмидт, Н.Ю. Семенова, А.Д. Гарифуллин

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор А.Н. Богданов
доктор медицинских наук, профессор В.В. Тыренко

Организация-разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Утверждены заместителем руководителя Федерального медико-биологического агентства Е.Ю. Хавкиной 22.10.2015, Рег.№58-2015

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	2
Содержание	3
Введение	4
Область применения	Ошибка! Закладка не определена.
Обозначения и сокращения	7
Основные нормативные положения	9
1 Методика проведения исследования	9
1.1 Клинические проявления.....	10
1.2 Лабораторные признаки миеломы	14
1.3 Диагностика и дифференциальная диагностика	22
1.4 Критерии оценки ответа эффективности лечения.....	32
1.5. Стадирование множественной миеломы.....	34
1.6 Молекулярная классификация и риск-стратификация	42
1.7 Лечение впервые выявленной множественной миеломы.....	51
Библиография.....	65
Список исполнителей.....	65

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных вариантов лимфопролиферативных заболеваний является множественная миелома – клональное заболевание, морфологическим субстратом которого являются трансформированные плазматические клетки, продуцирующие патологический моноклональный иммуноглобулин.

Множественная миелома (ММ) составляет около 1% злокачественных новообразований и чуть более 10% гемобластозов [1]. В 2007 г. в России выявлено более 2 тысяч новых случаев плазмноклеточных заболеваний, при этом у 1728 пациентов парапротеинемические гемобластозы послужили причиной смерти [2]. По данным отдельных российских центров в 2009 г. было зарегистрировано 2723 пациента с медианой возраста 64 года (1,9/100 тыс.), а умерли от ММ и других плазмноклеточных новообразований 1991 больной (1,4/100 тыс.) [3]. В США частота встречаемости ММ увеличилась с 0,8/100 тыс. в 1949 г. до 6,1/100 тыс. в 2011 г. При этом частота смертей от ММ составила 3,4/100 тыс. за период с 2006 по 2010 г. [1]. Увеличение частоты встречаемости ММ за последние годы в большей степени обусловлено улучшением диагностических подходов, чем истинным увеличением частоты заболеваемости. При этом частота ММ в 2 раза выше у представителей негроидной расы, чем у европеоидов. Показатель заболеваемости в большинстве стран Азии не превышает 1,5 на 100000 [1]. Несмотря на то, что медиана возраста больных ММ составляет по данным регистров отдельных стран около 70 лет (в России 65 лет) отмечается рост заболеваемости в группе лиц моложе 50 лет [1, 2, 3]. Соотношение мужчины/женщины в России 1:1,4, в мире 1,5:1 [2, 3].

За последнее десятилетие в связи с использованием инновационных методов исследования претерпели ряд изменений, как диагностические критерии ММ, так и система стадирования, определяющая прогноз течения заболевания [2]. Появились новые прогностические системы и факторы, основанные на молекулярногенетической стратификации пациентов [4]. Использование генетических методов способствовало разработке обоснованного выбора «базового» противомиеломного препаратав лечении больных ММ [3]. Использование новых рентгенологических методов оценки поражения костных структур и костного мозга позволили выявить ряд проспективных прогностических факторов [4].

Появление новых групп противомиеломных лекарственных средств (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела) с иным, чем у «традиционных» цитостатических препаратов механизмом действия, совершенствование на их основе программ химиотерапии и, определяемых возрастом пациентов, стратегий лечения позволило более чем двухкратно увеличить выживаемость больных ММ [3]. Внедрение в клиническую практику методов интенсификации терапии (консолидация и трансплантация

гемопозитических стволовых клеток) и поддерживающего лечения на основе инновационных противомиеломных препаратов также увеличило безрецидивную и беспрогрессиивную выживаемости [3, 4]. Современные критерии оценки эффективности терапии, мониторинг минимальной остаточной болезни дали возможность индивидуализировать прогноз течения заболевания и лечебную тактику, определить необходимость проведения поддерживающей терапии больным ММ [3, 5].

Сопроводительная терапия осложнений ММ на современном этапе включает: относительно новые хирургические методы стабилизации позвоночника с использованием костного цемента (чрезкожная вертебропластика) и металлоконструкций; новые ингибиторы резорбции костной ткани, в том числе моноклональные антитела; факторы роста отдельных клеточных линий гемопоэза (эритропоэтины пролонгированного действия, агонисты рецепторов тромбопоэтина); заместительную гемокомпонентную терапию и коррекцию функции почек, а так же профилактику тошноты/рвоты (антиэметическое пособие) [3, 4]. Использование новых классов противомиеломных препаратов в сочетании с адекватной сопроводительной терапией позволило во многих клинических ситуациях использовать амбулаторный вариант оказания медицинской помощи при ММ.

Однако, отсутствие долгосрочных, удовлетворяющих и пациентов, и врачей результатов лечения, как отдельных случаев, так и целых клинических групп больных ММ, появление новых методов исследований, позволяющих выделять генетическую неоднородность уже имеющихся нозологических форм, предоставляют широкое пространство для совершенствования систем стадирования, прогноза и построения лечебных программ [3]. Полученные данные об этиологии и патогенезе ММ стимулируют поиск новых фармацевтических препаратов с иными точками лекарственного воздействия, комбинаций с известными лекарственными агентами, путей доставки препаратов в организм для повышения эффективности терапии [4]. Современные методы оценки динамики опухолевого клона позволяют точнее определить результаты лечения ММ, проводить мониторинг минимальной остаточной болезни и, в конечном итоге, с наименьшими погрешностями строить прогноз течения заболевания [3].

Достижения в области молекулярной биологии в последние годы позволили расшифровать или значительно прояснить патогенез многих гематологических заболеваний [6, 7]. Молекулярные методы стали широко применяться в практической гематологии. В диагностике и мониторинге таких лимфоидных опухолей как ММ они приобрели особое значение. Это связано, во-первых, с наличием уникально перестроенных генов вариабельного региона антигенных рецепторов каждого лимфоидного элемента и плазматических клеток в частности. Данная особенность отличает лимфоидную ткань от любой другой и

лежит в основе оценки клональности и отслеживания резидуальной болезни при ММ. Во-вторых, гемобластозы часто сопровождаются высокоспецифичными генетическими аномалиями, определение которых имеет диагностическое и прогностическое значение [8].

Появление многоцветной иммунофлуоресцентной проточной цитометрии позволило не только определять иммунофенотип опухолевых клеток, но и определять с ее помощью величину опухолевой нагрузки, в том числе для диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни [9].

Комплексная оценка динамики опухолевой нагрузки, применение генетических методов выявления специфических хромосомных нарушений и определение иммунофенотипа опухолевых клеток при проточной цитометрии для ее (опухолевой нагрузки) мониторинга позволяют формировать стратегию дальнейшего лечения пациентов (интенсификация, поддерживающая терапия, наблюдение). При этом, появление практически каждого нового лекарственного препарата с иным терапевтическим механизмом действия и внедрение его в уже имеющиеся программы ХТ вынуждают подтверждать «жизнеспособность» существующих прогностических факторов и системы совершенствовать их, принимая во внимание полученные новые данные [4].

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно данных для создания модели действий врача-клинициста (гематолога, онколога, терапевта и др.), связанных с диагностикой и построением прогноза течения ММ, индивидуализацией лечения пациента и оценкой результатов терапии. В своих методических рекомендациях мы попытались прежде всего акцентировать внимание на принципах:

- использования имеющихся в распоряжении врачей современных методов диагностики ММ и выявления показаний к началу лечения, определения величины опухолевой нагрузки и оценке эффективности терапии;
- стадирования и определения прогноза течения ММ на основе известных стадирующих систем и отдельных прогностических факторов, молекулярногенетических маркеров, соматического статуса и возраста больного, а также стратификации пациентов по группам риска на основании этих данных;
- определения цели и планирования лечения больного ММ, выбор инновационных лекарственных препаратов и химиотерапевтических программ для индукционного этапа, необходимости и возможности проведения аутологичной трансплантации костного мозга, консолидирующей и поддерживающей терапии.

Данные методические рекомендации основаны на многолетнем опыте наблюдения больных парапротеинемическими гемобластозами, использования традиционных и современных диагностических методов и инновационных лекарственных средств при ММ в

клиническом отделехимиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛЦ	– амилоидоз легких цепей
АТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ББД	– белок Бенс-Джонса
БПВ	– беспрогрессивная выживаемость
ВВММ	– впервые выявленная множественная миелома
ГА	– генетические аномалии
ГГГ	– гипогаммаглобулинемия
ГК	– гиперкальциемия
ИГ	– иммуноглобулин
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИМ	– иммуномодулятор
ИМПК	– индекс меченых плазматических клеток
ИП	– ингибитор протеасом
ИФ	– иммунофиксация
ИФТ	– иммунофенотипирование
ИЭФ	– иммуноэлектроферез
КМ	– костный мозг
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛЦ	– легкие цепи
МГВ	– макроглобулинемия Вальденстрема
МГНГ	– моноклональная гаммапатия неопределенного генеза
МИФПЦ	– многоцветная иммунофлуоресцентная проточная цитометрия
МКАТ	– моноклональное антитело
ММ	– множественная миелома
МОБ	– минимальная остаточная болезнь

М-протеин	– моноклональный (пара)протеин
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСММ	– несекретирующая множественная миелома
ОВ	– общая выживаемость
ОСС	– общесоматический статус
ОЧО	– общая частота ответа
ОХЧО	– очень хороший частичный ответ
ПЗ	– прогрессия заболевания
ПК	– плазматические клетки
ПН	– почечная недостаточность
ПО	– полный ответ
ПТ	– поддерживающая терапия
ПФ	– прогностический фактор
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РГ	– рентгенография
СДС	– система стадирования Дьюри-Салмона
СЛЦ	– свободные легкие цепи
СММ	– симптоматическая множественная миелома
СПО	– строгий полный ответ
ФДГ	– фтордезоксиглюкоза
ФР	– фактор риска
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ЧО	– частичный ответ
ЭМП	– экстрамедулярные плазмцитомы
del17p	– делеция 17 хромосомы
GEP	– профиль экспрессии генов
GTD	– стандартное цитогенетическое исследование
FISH	– метод флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i>
ISS	– Международная система стадирования
IWMG	– Международная рабочая группа по множественной миеломе
POEMS	– полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гамма-патия, поражение кожи
β2МГ	– бета-2-микроглобулин

ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1 МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существующие методы диагностики ММ являются весьма сложными и значительно устаревшими и требуют пересмотра с учетом современных технологических подходов, новых современных стадирующих систем и прогностических факторов (ПФ) на базе которых строится индивидуальный подход к лечению ММ с использованием инновационных лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом (ИП), иммуномодуляторы (ИМ), моноклональные антитела (МКАТ)) и терапевтических стратегий на основе комбинаций лечебных программ и методов (первичная терапия/трансплантация/консолидация/поддерживающая и сопроводительная терапия). Перечисленные методические подходы, современные методы диагностики и лечения, основанные на молекулярногенетических, иммунологических, иммуногистохимических (ИГХ) методах исследования отражены в представленных методических рекомендациях.

Многие традиционные методы диагностики ММ не претерпевшие изменений, все же требуют уточнений и пересмотра. При этом значимость данных полученных на этапе клинического обследования врачом часто критична для проведения стратификации, оценки прогноза течения заболевания и необходимости лечения.

Нами были проанализированы данные 303 историй болезни больных ММ наблюдавшихся в клиническом отделе химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (КО ХГДК и ТКМ) ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за период с 1997 по 2015 гг. Медиана возраста пациентов с ММ составила 62 года (26-93), преобладали женщины (61%). Традиционные подходы к диагностике парапротеинемических гемобластозов осуществлялись до внедрения в широкую клиническую практику методов иммунофиксации (ИФ) сыворотки крови и мочи (2003 г.), определения свободных легких цепей (СЛЦ) (2008 г.), флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) (2006 г.) и многоцветной иммунофлуоресцентной проточной цитометрии (МИФПЦ) (2004 г.). Беспрецедентное повышение эффективности лечения ММ связано с появлением нового класса противомиеломных препаратов ИП и обеспечение практически всех нуждающихся больных ММ, бортезомибом, внесенным в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарств в 2006 г., реализуемым через Программу государственных гарантий оказания гражданам России бесплатной медицинской помощи («7 нозологий») с 2008 г. В настоящее время Государственными институтами РФ по этому же механизму обеспечения больным была предоставлена возможность получать лечение препаратом второго поколения ИМ – леналидомидом, что закрепило успехи, достигнутые в лечении ММ.

1.1 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

1.1.1 Симптомы и жалобы

Наиболее частым симптомом ММ являются боли в костях, которые отмечаются более чем у 70% пациентов на момент диагностики. Наиболее часто боли локализованы в спине и ребрах, реже в конечностях, причем обычно возникают и усиливаются при движениях. Появление острой боли в ребрах, сопровождающееся локальным уплотнением тканей в месте максимальной болезненности, свидетельствуют о переломе ребра даже в том случае если он не определяется рентгенологически. Острая боль в спине в следствии компрессионного перелома тела позвонка может возникнуть при падении или же после подъема относительно нетяжелого предмета. С течением заболевания рост пациента может уменьшиться на 10-15 см вследствие снижения высоты тел позвонков из-за множественных компрессионных переломов.

Превалирующей жалобой также могут быть слабость и утомляемость, развивающиеся вследствие анемии, которая отмечается более чем у 58% больных на момент диагностики ММ и почти у всех пациентов на фоне прогрессирования болезни. Анемия носит нормоцитарный и нормохромный характер и часто обусловлена замещением костного мозга миеломными клетками или почечной недостаточностью. Патологическая симптоматика также может быть обусловлена почечной недостаточностью (ПН), гиперкальциемией (ГК) или неврологическими проявлениями [10].

1.1.2 Объективные клинические данные

Наиболее частой находкой при объективном обследовании является бледность кожных покровов и видимых слизистых. Нередко выявляться костные деформации, патологические переломы, локальные костные дефекты или пурпура. Экстрamedулярные плазмцитомы (ЭМП) могут выявляться в виде синюшных подкожных масс размерами от 1 см до более 10 см. При первичной диагностике ЭМП были выявлены у 1% пациентов (по данным литературы около 5%), а с течением заболевания дополнительно развиваются еще у 5% больных [3, 4].

Печень пальпируется менее чем у 5% пациентов, в то время как спленомегалия определяется у 1% больных. Лимфаденопатия нехарактерна для ММ.

Множественная миелома – болезнь пожилых людей. Средний возраст пациентов составил 62 года, причем 85,5% пациентов старше 50 лет. Лишь 2,6% больных ММ были моложе 40 лет и 0,3% моложе 30 лет.

1.1.3 Нарушение функции почек

Уже при первичной диагностике ММ могут выявляться признаки острой ПН или хронической ПН (наиболее часто). Почти у половины больных при диагностике отмечает-

ся повышенный уровень креатинина сыворотки крови, при этом у 9,9% пациентов он превышает 177 мг/л. Основной причиной ПН является «миеломная нефропатия», развивающаяся вследствие отложения патологического белка в почечных канальцах в виде цилиндров («цилиндровая» нефропатия) или ГК. «Цилиндровая» нефропатия характеризуется наличием крупных восковидных и гиалиновых цилиндров, состоящих преимущественно из преципитированных моноклональных СЛЦ (белок Бенс-Джонса (ББД)), которые обычно откладываются в дистальных и собирательных канальцах почечного нефрона. Распространенность формирования цилиндров обычно коррелирует с количеством СЛЦ в моче и тяжестью ПН.

Острая ПН может быть первичным клиническим проявлением ММ. Однако, пока не выявлена протеинурия ББД или другие признаки ММ, данное заболевание не может считаться доказанной причиной развития острой ПН. Дегидратация или гипотензия являются основными событиями, предрасполагающими к развитию развернутой клинической картины острой ПН. В редких случаях причиной развития острой ПН может служить предшествующая внутривенная урография.

Одним из проявлений нарушения функции почек может быть приобретенный синдром Фанкони, характеризующийся комплексом биохимических и клинических проявлений проксимальной тубулярной дисфункции почечных канальцев, вследствие глюкозурии, фосфатурии и аминацетурии. Ключевым моментом для подозрения развития синдрома Фанкони служит чрезвычайно низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при отсутствии для этого очевидной причины (гепатиты или цирроз печени; ксантинурия; алкоголизм; болезнь Вильсона-Коновалова; ожоги большой площади кожи; ранний токсикоз беременных, прием таких медикаментозных средств как аллопуринол и глюкокортикоидные гормоны) [11].

1.1.4 Гиперкальциемия

Гиперкальциемия (ГК) (уровень ионизированного кальция в сыворотке крови составляет $>1,3$ ммоль/л и более) выявлялся у 8,6% (3-4 степень токсичности по СТСАЕ v. 4.0 – у 1,7%) больных при первичной диагностике ММ, но может развиваться в любое время и является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи. Симптоматика ГК включает: слабость (утомляемость), полидипсию, полиурию, запоры, анорексию, тошноту (рвоту), дезориентацию, ступор и кому. При несвоевременной диагностике ГК может привести к развитию хронической ПН или даже смерти (0,7% случаев). В редких случаях моноклональный протеин (М-протеин) может связывать кальций сыворотки крови, обеспечивая ситуацию с очень высоким уровнем кальция при отсутствии симптомов ГК, по-

сколькo уровень ионизированного кальция остается нормальным. Важно выявлять таких пациентов и не проводить им мероприятия по коррекции ГК [12].

1.1.5 Неврологические нарушения

Наиболее частым неврологическим осложнением является радикулопатия, которая обычно вызывается компрессией нерва паравертебральной плазмoклеточной опухолью или реже непосредственной компрессией костными структурами.

Компрессия спинного мозга развивается, когда плазмoцитoма, исходящая из костного мозга тела позвонка распространяется в экстрадуральное пространство сдавливая спинной мозг. Это осложнение развивается менее чем у 2% всех больных ММ (по данным литературы около 5%) [4]. Развитие компрессии следует заподозрить у больных с болями в спине, которые сопровождаются парестезиями нижних конечностей или их слабостью, дисфункцией мочевого пузыря или кишечника. В этих случаях пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью к врачу-гематологу для выполнения неотложной магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии. Необходимо исследовать весь спинной мозг, поскольку ЭМП могут возникнуть на различных уровнях. Немедленная терапия дексаметазоном или локальная лучевая терапия часто приводят к купированию неврологической симптоматики.

Периферическая нейропатия не является типичной для ММ. Обычно она развивается вследствие амилоидоза легких цепей (АЛЦ) или других причин. Полинейропатия встречается в 1,4% случаев ММ, небольшую часть из которых составляет синдром POEMS (Polyneuropathy - полинейропатия, Organomegaly - органомегалия, Endocrinopathy - эндокринопатия, Monoclonalgammopathy - моноклональная гаммапатия, Skinchanges - поражение кожи). Вероятность POEMS-синдрома («остеосклеротическая миелома») должна обсуждаться у всех пациентов с наличием сывороточного М-протеина и плазмoцитоза костного мозга (КМ). Практически у всех пациентов с POEMS-синдромом помимо периферической нейропатии выявляются остеосклеротические очаги. Помимо выявления различных эндокринных нарушений, пролиферации плазматических клеток (ПК) и кожных изменений, может определяться увеличение печени и селезенки, что нехарактерно для большинства случаев ММ [13].

1.1.6 Лептоменингеальный миеломатоз

Лептоменингеальный миеломатоз— является редким проявлением заболевания, чаще сопровождается поздние (терминальные) стадии ММ и представляет собой очень серьезное осложнение рефрактерное к «стандартной» терапии. С большей частотой встречается

у больных с делецией 17 хромосомы (del17p). При этом в спинномозговой жидкости определяются клональные ПК.

Интракраниальные плазмцитомы встречаются редко и обычно являются результатом распространения миеломатозных очагов из костей черепа в полость черепа или результатом вовлечения основания черепа. Описано развитие энцефалопатии вследствие высокого уровня амиака в сыворотке крови [4].

1.1.7 Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения характерны для больных ММ. Причины инфекционных осложнений многофакторные и обусловлены нарушением продукции антител, редукцией уровней нормальных поликлональных иммуноглобулинов (ИГ) (иммунологический парез), нейтропенией, использованием кортикостероидов. Часто развиваются пневмонии, септицемия и менингит. Наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательные микроорганизмы [4]

1.1.8 Инфильтрация органов

Иногда клональные ПК инфильтрируют складки слизистой желудка или в желудке развивается плазмцитома, первичными симптомами которой являются кровотечение и боль. Гепатомегалия, желтуха, асцит и плазмклеточная инфильтрация – редкие проявления. В редких случаях клональные ПК могут инфильтрировать желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочную железу, тонкий и толстый кишечник. Желудочнокишечный тракт чаще вовлекается при ММ с секрецией А типа патологического ИГ.

Вовлечение ребер и грудины обычно характеризуется болезненной отечностью ассоциированной с плазмклеточной опухолью. Развитие патологического перелома сопровождается болью. Бессимптомные плазмцитомы выявляются случайно при рутинной рентгенографии (РГ) грудной клетки. Иногда радиографические изменения интерпретируют как первичную опухоль легкого, при этом не акцентируя внимание на вовлечение ребер. В редких случаях ЭМП поражает средостение, медиастинальные лимфатические узлы и легкое. Поражение плевры на поздних стадиях ММ приводит к развитию плеврального выпота. Крайне редко при ММ поражается перикард с развитием перикардита и тампонады сердца. Заболевание может также вовлекать в опухолевый процесс ткани орбиты приводя к диплопии с последующей потерей зрения.

Возможны как кровотечения так и тромботические осложнения. Склонность к кровотечениям возрастает при тромбоцитопении или вследствие качественных аномалий тромбоцитов в присутствии большого количества М-протеина. Нарушение ретракции сгустка наряду с гипервязкостью, внутрисосудистым свертыванием, наличием амилоидоза

могут быть ответственными за развитие кровотечения. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легких также могут сопровождать ММ [4].

1.2 ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ МИЕЛОМЫ

1.2.1 Анемия

Нормохромнаянормоцитарная анемия отмечна у 58% больных на момент диагностики симптоматической множественной миеломы (СММ). Гемолитическая анемия у больных ММ встречается крайне редко. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов обычно в нормальных пределах, тромбоцитопения выявлена у 6% больных ММ [3, 4].

1.2.2 Изменения, выявляемые в мазке периферической крови

Наиболее частой находкой при изучении мазка периферической крови является обнаружение так называемых «монетных» столбиков, что должно настораживать в отношении миеломы. Может выявляться лейкоэритробластическая реакция (наличие незрелых лейкоцитов и ядросодержащих эритроцитов).

Лишь в исключительных случаях клональные ПК выявляются в мазке при окраске по Райту. Однако, циркулирующие клональные ПК могут выявляться при проведении МИФПЦ в гейте СД38+СД45– клеток. Почти у 10% больных ММ абсолютное содержание клональных ПК в периферической крови $\geq 0,1 \times 10^9/\text{л}$. Плазмоклеточный лейкоз развивается у 1,3% больных ММ. Это состояние характеризуется наличием в периферической крови $> 20\%$ клональных ПК и/или их абсолютным содержанием $> 2 \times 10^9/\text{л}$ [14].

1.2.3 Изменения в анализе мочи

Рутинное исследование мочи позволяет выявить альбумин, но часто не позволяет распознать легкие цепи. Для выявления белка ЛЦ в моче необходимо использование сульфосалициловой кислоты. Для выполнения ЭФ и ИФ мочи необходим сбор мочи в течении 24-часов (суточная проба) из общего количества которой забирается концентрированная порция. Наличие ЛЦ в моче обеспечивает выявление пика или локализованного бенда, что позволяет лаборатории количественно оценить ЛЦ в суточной пробе мочи. У 15-20% больных ММ в сыворотке крови и моче выявляются только ЛЦ и эти случаи классифицируются как миелома легких цепей (ММЛЦ). Приблизительно у 1/3 больных с ММЛЦ уровень креатинина сыворотки крови превышает 2 мг/дл, при этом общая выживаемость этих пациентов сопоставима с другими вариантами ММ [4].

1.2.4 Определение М-протеина сыворотки крови и мочи

Метод иммуноэлектрофореза (ИЭФ) белков сывороки крови позволяет выявить одиночный узкий пик или локализованный бендпарапротеина у 80% больных ММ. При

этом в сыворотке крови развивается выраженная диспротеинемия. Гипогаммаглобулинемия (ГГГ) присутствует только у 10% больных ММ, в то время как у оставшихся 90% пациентов имеются более сложные нарушения соотношения белков сыворотки крови. Патологический ИГ G встречается у 50% больных ММ, А – 20%, а только ЛЦ у 15-20% больных. Патологический ИГ D присутствует у 2% пациентов, М – у 0,5%, биклональный парпротеин выявляется в 2% случаев. Метод ИФ позволяет идентифицировать М-протеин в сыворотке крови, более чем 90% пациентов ММ. ЛЦ типа каппа (κ) выявляются в 2 раза чаще, чем лямбда (λ). Почти у 90% больных ММ отмечается редукция одного из не вовлеченных ИГ. Например, редукция ИГ-М или ИГ-G при ММ, продуцирующей патологический ИГ-А встречается у 90% больных, в то время как оба не вовлеченных ИГ снижены почти у $\frac{3}{4}$ этих больных. Нормальные уровни не вовлеченных ИГ при диагностике ММ встречаются в 3% случаев ММ с продукцией патологического ИГ-А, 8% – с несекретирующей ММ (НСММ), 12% – при ММ с продукцией патологического ИГ-G и 13% – ММ с продукцией только ЛЦ [2-5].

Несекретирующая миелома характеризуется отсутствием М-протеина в сыворотке крови и моче при ИФ. Исследование СЛЦ выявляет отклонения у 2/3 больных ММ с негативной ИФ сыворотки крови и мочи. Нормальное соотношение СЛЦ выявляется у больных с поликлональным увеличением ИГ или при наличии ПН [15].

Пациенты с негативной ИФ сыворотки крови и мочи и нормальным профилем СЛЦ сыворотки относятся в группу больных НСММ. Почти у 90% этих больных методом ИГХ анализа в цитоплазме клональных ПК выявляется М-протеин. Большинство больных с НСММ остаются несекретирующими на протяжении всего течения заболевания. У таких пациентов не развивается миеломная нефропатия.

Частота **олигосекретирующей множественной миеломы** составляет 5-10% и характеризуется уровнем сывороточного М-протеина менее 10 г/л и М-протеина мочи менее 200 мг/24 ч, т.е. отсутствием измеряемого М-протеина. Исследование сывороточного уровня СЛЦ полезно в мониторинговании таких пациентов, если уровень невовлеченных СЛЦ ≥ 100 мг/л [16].

1.2.5 Исследование костного мозга

Исследование аспирата и биоптата КМ абсолютно необходимо для постановки диагноза ММ, при которой клональные ПК обычно составляют более 10% клеток КМ. По нашим данным среднее содержание клональных ПК в КМ составило 30%. Вместе с тем среди наших 303 больных с СММ у 9% содержание МКПК составило менее 10%. При этом у больных с содержанием клональных ПК менее 10% в КМ была диагностирована

типичная СММ с наличием литических очагов в костях, М-протеина в сыворотке крови и моче, часто анемии и нуждающаяся в лечении. Небольшое число клональных ПК обусловлено «гнездным» (очаговым) вовлечением КМ. В тех случаях, когда в КМ выявляется менее 10% клональных ПК следует повторить аспирацию или биопсию в другом месте. Биопсия литического очага или ЭМП также может обеспечить верификацию диагноза ММ. Морфология считается плазмобластической когда плазмобласты составляют 2% и более от всех ПК.

В цитоплазме ПК содержатся либо κ-ЛЦ, либо λ-ЛЦ, но не одновременно. Нормальное соотношение κ/λПК в КМ составляет 2:1, соотношение более чем 4:1 или менее чем 1:1 соответствует определению κ- или λ-ЛЦ М-протеина, соответственно. Эти значения соотношения κ/λПК являются критической детерминантой для определения плазмоклеточной реакции при метастатической карциноме, хронических заболеваний печени, аутоиммунной патологии или хронической инфекции. Окраска с использованием CD138 позволяет идентифицировать ПК и полезна в определении количества трансформированных. Миеломные клетки экспрессируют CD38 и CD138. Около 2/3 из них экспрессируют CD56, в то время как CD19 экспрессирован на клетках ММ лишь у 10-15% больных [3, 4].

1.2.6 Цитогенетические изменения

Типичные или диагностические одиночные генетические аномалии (ГА) для ММ не выявлены. Основными генетическими методами, используемыми как на этапах диагностики ММ являются стандартное цитогенетическое исследование (GTD) и анализ методом FISH с локус-специфическими зондами на интерфазных ядрах. FISH анализ является более информативным по частоте выявления клональных aberrаций в сравнении с GTD. Однако, только GTD позволяет произвести анализ одновременно всего хромосомного набора клетки, тем самым выявить не только высокоспецифические аномалии кариотипа, но и комплексные множественные хромосомные aberrации, крайне неблагоприятно влияющие на течение заболевания. В то же время криптические, не выявляемые при GTD перестройки генома, позволяют выявить только молекулярно-цитогенетические методы анализа, как, например, FISH.

Почти все плазмоклеточные опухоли имеют ГА, которые могут быть выявлены методом FISH. При этом больные ММ с del17p, транслокацией t(14;16) или t(14;20) относятся к группе высокого риска неблагоприятного течения заболевания, составляя около 20% от всех пациентов. Наличие транслокации t(4;14) – критерий для определения больного ММ в группу промежуточного риска. Больные с транслокацией t(11;14) и транслокацией t(6;14), с наличием гипердиплоидного набора хромосом должны быть отнесены в группу

стандартного риска. Больные делецией 13 хромосомы (del13) или гиподиплоидии выявляемых GTD методом относятся к группе промежуточного риска. Изучение профиля экспрессии генов (GER) также может быть полезным при определении генетических нарушений.

Таким образом, одновременное применение всех доступных генетических методов исследований при диагностике ММ позволяет получить наиболее полную картину заболевания [17].

1.2.6.1 Стандартный цитогенетический анализ

Цитогенетическое исследование у больных ММ проводится на митоген-стимулированных В-лимфоцитах периферической крови, стабилизированной любым антикоагулянтом и полученной отбором в специальные вакуумные пробирки.

Материалы и оборудование

- венозная кровь;
- центрифуга лабораторная;
- термостат;
- микроскоп биологический (лабораторный);
- компьютерная система анализа изображений;
- дозаторы пипеточные с фиксированными и переменными объемами;
- наконечники полимерные к дозаторам пипеточным РП;
- центрифужные пробирки;
- стекла предметные;
- пипетка одноразовая, V=3 мл;
- стерильная среда RPMI-1640;
- эмбриональная 20% телячья сыворотка;
- колленид;
- липополисахарид;
- ТРА;
- фосфатно-буферные растворы;
- краситель Гимза.

Методика

Подсчитав количество лейкоцитов, кровь разделяют на две или более культур, выдержав оптимальную концентрацию – $3-5 \times 10^9$ /мл клеток на 1 мл среды RPMI-1640, дополненной 20% эмбриональной телячьей сывороткой, антибиотиком, глутамином (292,3

мг/л) и митогенами: липополисахарид и ТРА в соотношении 1:1. Периферическая кровь культивируется в термостате 72 часа при температуре 37 °С. За 24 часа до окончания культивирования добавляется колцемид, что обеспечивает получение необходимого для исследования количества качественных метафазных пластин.

Полученный материал делится на две пробирки и центрифугируется в течение 10 минут при скорости вращения 1000 об/мин. После удаления надосадочной жидкости, полученная клеточная суспензия обрабатывается гипотоническим раствором хлорида калия в течение 30 минут при температуре 37°С. Остановку воздействия гипотонического раствора производят 5% уксусной кислотой, что позволяет более щадяще воздействовать на клетки, или фиксатором, состоящим из 3 частей метанола и 1 части ледяной уксусной кислоты. Модифицированный нами метод позволяет улучшить качество и увеличить количество метафазных пластин, пригодных для анализа.

После центрифугирования и удаления надосадочной жидкости, материал подвергается 3-4 кратной фиксации по 10 минут смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1 при комнатной температуре. После этого полученную суспензию клеток наносят на холодные обезжиренные предметные стекла.

После высушивания препаратов хромосом в течение 1 суток в термостате при температуре 37 °С, выполняется процедура дифференциальной окраски на G-диски по методу Seabright (Seabright, 1971; ISCN, 2009) [18, 19 ,было45, 46]. Для этого препараты обрабатываются 0,25% раствором трипсина, нагретым до 37 °С в течении 2-10 секунд и промываются в трех сменах дистиллированной воды. Затем стекла покрывают краской Гимза, разведенной на фосфатном буфере (рН = 6,8) и промывали под проточной водой. Далее высушивают препараты при комнатной температуре и анализируют качество окраски хромосом под световым микроскопом. В каждом наблюдении окрашивается 5-10 стекол.

Оценка результатов

В каждом отдельном случае анализируется 20-30 метафазных пластин. При обнаружении патологической клетки анализируются все имеющиеся митозы для подтверждения клональности хромосомных aberrаций и установления процентного соотношения между нормальным и патологическим клоном клеток. Если одни и те же структурные нарушения кариотипа или дополнительные хромосомы обнаруживаются в двух и более клетках, а потери хромосом – в трех, констатируем наличие патологического клона клеток. Интерпретацию патологии кариотипа производим в соответствии с Международной номенклатурой дифференциально сегментированных хромосом [19].

Использование компьютерной системы анализа изображений при проведении цитогенетических исследований позволяет ускорить время кариотипирования и создать базу результатов цитогенетических исследований.

1.2.6.2 Флуоресцентная гибридизация *insitu*

Для FISH исследования используют суспензию клеток, приготовленную для стандартного цитогенетического исследования или мазок периферической крови на предметном стекле.

Материалы и оборудование

- венозная кровь;
- центрифуга лабораторная;
- термостат;
- микроскоп биологический (лабораторный);
- микроскоп люминисцентный;
- микроцентрифуга;
- программируемый термостат Hybrite;
- водяная термобаня;
- дозаторы пипеточные с фиксированными и переменными объемами;
- наконечники полимерные к дозаторам пипеточным РП;
- эппендорфы;
- стекла предметные (адгезивные, с поли-L- лизином);
- покровные стекла;
- сосуд Коплина;
- пипетка одноразовая, V=3 мл;
- буфер;
- дистиллированная вода;
- DAPI;
- 20SSC;
- вектошилд;
- спирты 70%, 85%, 100%;
- активированный пепсин;
- ДНК-зонды IGH/CCND1Cyclin D1 (11q13) SO/CEP 11 SG), LSI 13(RB1)13q14, IGH/FGFR3, LSI Trp53(17p13.1).

Методика (FISH на суспензии клеток костного мозга)

1 день

1. Центрифугировать эппендорф с суспензией в микроцентрифуге 5 минут/1000 оборотов.
2. В отдельном эппендорфе разбавить осадок фиксатором.
3. Нанести осадок пипеткой на стекло (адгезивное, с поли-L-лизином).
4. Положить стекло на термopлату (предварительно нагреть до 65 °С). Подождать пока высохнет.
5. Разметить под микроскопом участок (в поле зрения должно быть не менее 200 клеток).
6. Приготовить пробу (4 мкл – буфер, 0,5 мкл – дистиллированная вода, 0,5 мкл – зонд).
7. Нанести пробу, положить сверху покровное стекло, заклеить клеем.
8. Денатурация при 73 °С – 2 минуты, гибридизация при 37 °С – не менее 17 часов.

2 день

1. Предварительно нагреть баню до 72-73 °С.
2. Приготовить раствор 0,4 SSC (1 мл 20SSC/49 мл дистиллированной воды на 1 сосуд Коплина).
3. Снять клей, покровное стекло, поместить в сосуд Коплина в бане на 2 минуты.
4. Продолжить отмывку во втором сосуде Коплина при комнатной температуре 2 минуты.
5. Приготовить DAPI (190 мкл вектошилд/10 мкл DAPI).
6. Нанести 8 мкл, накрыть покровным стеклом.

Методика (FISH на мазках костного мозга)

1 день

1. Поместить мазки в фиксатор на 1 час.
2. Высушить на воздухе 15-20 минут.
3. Нагреть баню до температуры 37 °С.
4. Приготовить сосуд Коплина с раствором пепсина, активированного HCl (50 мл дистиллированной воды, 100 мкл стокового раствора пепсина (100 мг пепсина/1 мл дистиллированной воды), 2-3 капли HCl) и сосуд Коплина с раствором 20SSC (5 мл 20SSC/45 мл дистиллированной воды). Поставить в баню.
5. Поместить стекло в сосуд Коплина с активированным пепсином на 2 минуты, затем в раствор 20SSC на 20 минут.
6. Провести по спиртам (70%, 85%, 100%) по 2 минуты в каждом.
7. Высушить на воздухе.
8. Разметить участок, нанести пробу.

2 день

1. Предварительно нагреть баню до 72-73 °С.
2. Приготовить раствор 0,4 SSC (1 мл 20SSC/49 мл дистиллированной воды – на 1 сосуд Коплина).
3. Снять клей, покровное стекло, поместить в 1 сосуд Коплина в баню на 2 минуты.
4. Продолжить отмывку во втором сосуде Коплина при комнатной температуре 2 минуты.
5. Приготовить DAPI (190 мкл вектошейлд/10 мкл DAPI).
6. Нанести 8 мкл, накрыть покровным стеклом.

Оценка результатов

При исследовании каждого зонда анализируется 200 интерфазных ядер. Интерпретация патологии кариотипа и полученных результатов производится в соответствии с Международной номенклатурой [19].

1.2.7 Методы выявления поражения костей скелета

Рутинные рентгенографические (РРГ) исследования выявляют литические очаги, остеопороз или патологические переломы приблизительно у 80% больных на момент установления диагноза ММ. Наиболее часто в процесс вовлекаются позвоночник, кости черепа, грудной клетки, таза, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей. Остеосклеротические изменения при ММ встречаются редко, у менее чем 3% больных. **Наиболее часто остеосклеротические очаги ассоциировались с метастатическим раком молочной железы и простаты [20].**

Использование метода сцинтиграфии костей с технецием (Тс-99М) не может быть рекомендован для выявления скелетных нарушений в связи с более низкой разрешающей способностью, уступающей даже РРГ. При этом, достаточно крупные литические очаги могут остаться незамеченными в связи с тем, что в них отсутствуют костные формирования.

Компьютерная томография, МРТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ) являются наиболее чувствительными методами выявления поражений костных структур. В то же время МРТ позволяет выявлять диффузные и фокальные очаги поражения в костном мозге у больных ММ не выявленных при проведении РГ остеопении и литических очагов. В исследовании 611 пациентов с ММ которым выполнялись МРТ и стандартная рентгенография при МРТ фокальные очаги выявлены у 52% пациентов негативных при РРГ обследовании, в то время как РРГ позволила выявить поражение костей скелета у 20% МРТ-негативных пациентов[21]. Данные ПЭТ-КТ с 18-

фтордезоксиглюкозой (ФДГ) коррелируют с областями активной костной болезни. Однако, сообщалось как о ложноположительных, так и о ложноотрицательных результатах данного метода в сравнении с РГ и МРТ [22].

1.3 ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

1.3.1 Объем обследования

Постановка диагноза ММ обычно не вызывает трудностей поскольку у большинства пациентов выявляются типичные симптомы либо лабораторные отклонения. Прежде всего у больных должен быть максимально полно собран анамнез и проведен осмотр. Семейный анамнез должен быть сфокусирован на ближайших родственниках, имеющих новообразования кроветворной, лимфоидной и родственной им тканей, особенно моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), ММ и другие парапротеинемические гемобластозы, любые варианты лейкозов и лимфом. Ближайший медицинский анамнез должен быть собран для оценки коморбидности, т.е. тех состояний, которые могут повлиять на выбор метода лечения, прежде всего: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заболевания печени и почек, патология легких. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на оссалгии, общие симптомы (слабость, утомляемость, лихорадка и др.), неврологические симптомы и наличие инфекционных очагов. Физикальное обследование должно включать в себя в т.ч. детальное неврологическое обследование. Диагностические процедуры необходимые к выполнению в обязательном порядке представлены в таблице 1 [23].

Таблица 1 – Обязательный диагностический минимум при множественной миеломе

1	Детальный сбор анамнеза и физикальный осмотр
2	Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов и ретикулоцитов.
3	Изучение мазка периферической крови (наличие «монетных» столбиков, циркулирующих плазматических клеток).
4	Биохимический скрининг сыворотки крови: общий и ионизированный кальций, креатинин, мочевины, мочевины, мочевины, общий белок, альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), бета-2-микроглобулин (β 2МГ), С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаматтранспептидаза (ГГТП), электролиты (калий, натрий, хлор, магний, фосфор), глюкоза.
5	Иммуноэлектрофорез в агарозном геле и иммунофиксация белков сыворотки крови.
6	Количественное определение иммуноглобулинов (обязательно А, М, G, по показаниям D и E) сыворотки крови (нефилометрический метод).
7	Общий клинический анализ мочи, сбор 24-часовой пробы мочи для проведения иммуноэлектрофорез в агарозном геле и иммунофиксация мочи (суточная проба).
8	Аспирационная и трепанобиопсия костного мозга.
9	Цитогенетический анализ (GTD и FISH).

10	Рентгенография костей скелета, включая все отделы позвоночника, кости таза, череп, плечевые и бедренные кости.
11	Магнитнорезонансная томография (по показаниям).
12	Определение уровня свободных легких цепей сыворотки крови.
13	Количественное определение М-протеина.

Оба метода измерения уровня М-протеина, денситометрический и нефилометрический могут быть рекомендованы. Однако, нефилометрический метод может быть особенно полезен при низких уровнях не вовлеченных ИГ. Необходимо отметить, что количественная нефилометрия часто завышает концентрацию М-протеина при его высоких значениях. Присутствие М-протеина должно быть подтверждено методом ИФ для определения типа ИГ и ЛЦ. ИФ сыворотки крови также следует выполнять при наличии ГГГ, или в случаях когда электрофореграмма представляется нормальной, но существует подозрение на ММ или родственное парапротеинемическое заболевание. ММЛЦ часто ассоциирована с ГГГ или нормальной электрофоретической картиной. При выявлении только моноклональных ЛЦ и негативной ИФ по патологическим ИГ-G, ИГ-A или ИГ-M необходимо исключить возможность присутствия патологических ИГ-D или -E. Так, обнаружение лишь моноклональных ЛЦ требует проведения ИФ для выявления патологических ИГ-D и ИГ-E, и при ее положительном результате – количественной оценки уровней патологических ИГ-D или -E.

Измерение уровня сывороточного альбумина обязательно, поскольку альбумин является главным компонентом Международной системы стадирования (International Staging System, ISS) ММ [24]. Наиболее точным методом измерения сывороточного альбумина является нефилометрический, однако данный подход используется не всегда. Уровень альбумина сыворотки может быть оценен и денситометрическим методом на основании анализа электрофоретических полосок, но на точность данного метода может оказывать влияние ширина полосы М-протеина. Высокие концентрации М-протеина часто приводят к завышению истинного уровня сывороточного альбумина. Альбумин в сыворотке крови также может быть измерен с помощью бромкрезола. Этот метод обеспечивает хорошую корреляцию с нефилометрическим методом, являясь «золотым стандартом» независимым от уровня М-протеина. Сообщалось о том, что все методы оценки уровня альбумина обеспечивают сходную эффективность и могут быть рекомендованы к использованию в ISS.

Исследование уровня СЛЦ рекомендуется у всех впервые диагностированных больных с плазмоклеточными заболеваниями. Оценка уровня СЛЦ чрезвычайно полезна у больных ММ с негативной ИФ сыворотки крови и мочи (НСММ) и у пациентов у которых

секреция мала и соответствует неизмеряемому количеству М-протеина в сыворотке крови или моче (ОСММ). Исследование уровня СЛЦ также показано больным с МГНГ, вялотекущей (асимптоматической, «тлеющей», smoldering) ММ, солитарной плазмоцитомой кости, поскольку аномальные значения ассоциируются с более высоким риском прогрессирования в СММ. Оценка уровня СЛЦ не заменяет оценку белка в суточной пробе мочи, а определение СЛЦ мочи не является строго обязательным тестом на этапе первичного скрининга. Вместо сбора 24-часовой пробы мочи может использоваться анализ СЛЦ сыворотки в сочетании с ИЭФ и ИФ белков сыворотки крови. Однако, как только идентифицированы признаки активности плазмноклеточного заболевания необходимо выполнение ИЭФ и ИФ пробы суточной мочи [4, 25].

Оценку реологических свойств крови целесообразно проводить при концентрации М-протеина более 40 г/л или при наличии симптомов позволяющих предположить наличие гипервискозного синдрома.

При подозрении на наличие у пациента ММ или родственного заболевания необходимо выполнить унилатеральную аспирацию КМ и его трепанобиопсию. Для определения процента ПК в биоптате КМ следует, по возможности, использовать окраску на CD138. Клональность ПК оценивается посредством выявления моноклонального ИГ в цитоплазме клеток с помощью окраски на иммунопероксидазу или последствием иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием МКАТ. Иммунофенотипирование (ИФТ) методом МИФПЦ – еще одна опция, однако, данный технический подход не всегда доступен и стандартизирован для широкого применения. Кроме того, процентное содержание ПК нельзя оценивать методом МИФПЦ аспириата КМ. Исследование только аспириата КМ может быть достаточным для постановки диагноза, однако метод трепанобиопсии является более информативным поскольку обеспечивает более корректную оценку объема плазмноклеточной инфильтрации, а также позволяет избежать повторной аспирации КМ при ее неадекватных результатах. При выполнении обеих этих процедур для обоснования диагноза используется наибольшее число ПК, полученное при том или ином подходе к исследованию КМ [26].

У всех больных следует выполнять FISH исследования, предпочтительнее после выделения ПК с зондами, которые включают del17p и del13, t(4;14) и t(14;16). При возможности следует также выполнять GTD оценку ГА, однако, данный метод обеспечивает клинициста полезной информацией лишь в 20-25% случаев ММ [27].

Уровень сывороточного β 2МГ отражает величину опухолевой нагрузки (опухолевую массу) и является критическим тестом для ISS. Необходимо также оценивать уровень сывороточной ЛДГ, т.к. он является независимым ПФ при ММ [24].

Рутинное РГ исследование костей скелета, включая плечевые и бедренные кости необходимо выполнять у всех больных ММ. РГ исследования должны включать: 1) переднезаднюю рентгенографию грудной клетки, 2) фронтальные и латеральные рентгенограммы шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, 3) рентгенограммы плечевых и бедренных костей, 4) переднезадний и боковой снимки черепа и 5) фронтальную рентгенограмму костей таза. Если у пациента есть боли или имеется неврологический дефицит вследствие возможной компрессии спинного мозга при нормальной рентгенологической картине костей скелета, необходимо проведение дополнительных визуализирующих исследований [3, 4].

МРТ представляет собой неинвазивный технический подход, дающий информацию о поражении КМ миеломными клетками. МРТ позвоночника и костей таза показано всем пациентам, у которых предполагается солитарная плазмоцитома кости. Использование МРТ также должно обсуждаться у больных вялотекущей ММ, поскольку метод может выявить оккультные очаги поражения и предсказать более быстрое прогрессирование в СММ. Проведение МРТ наиболее целесообразно у больных с наличием болезненности в костях скелета или для оценки наличия и степени компрессии спинного мозга. Данный метод полезен при дифференциальной диагностике между компрессией тел позвонков вследствие остеопороза или их миеломатозного поражения. При обнаружении в телах позвонков фокальных очагов миеломы считается, что у пациента СММ и ему требуется проведение системной терапии.

Роль ПЭТ-КТ при ММ определена недостаточно четко. Метод полезен для выявления экстраоссальных мягкотканых масс, а также для оценки ребер и аппендикулярных костных очагов. Кроме того метод полезен для оценки пациентов, у которых предполагается наличие ЭМП [4].

1.3.2 Диагностические критерии

Для диагностики СММ Международной рабочей группой по множественной миеломе (International Myeloma Working Group, IWMG) были определены критерии, базирующиеся на выраженности повреждения «органов-мишеней».

Повреждение типичных для ММ критических органов определяется по уровню кальция сыворотки крови (С), почечной недостаточности (R), анемии (А), наличию литических костных очагов (В), которые формируют так называемый CRAB-синдром. Эти изменения должны быть обусловлены плазмоклеточным пролиферативным заболеванием. Критично наличие М-протеина в сыворотке крови и/или моче. Диагностический (специфический) уровень М-протеина не определен. НСММ определяемая методом ИФ составляет около 3% случаев, при этом соотношение СЛЦ сыворотки крови аномально почти у

2/3 этих пациентов. Диагностическим считается наличие 10% и более клональных ПК в КМ, в то же время необходимо учитывать что у 5-10% больных СММ содержание ПК в КМ менее 10%. В постановке диагноза может помочь гистологическое подтверждение тканевой или костной плазмцитом с использованием ИГХ техники или без таковой. При проведении дифференциального диагноза следует исключить метастатическую карциному (прежде всего молочной железы, почек, легких, простаты, ЖКТ, щитовидной железы), диффузные заболевания соединительной ткани, лимфомы, лейкозы.

Постановка диагноза СММ невозможна до развития повреждения «органов-мишеней». Важно выделять группу пациентов без признаков повреждения этих органов, но которые с высокой степенью вероятности будут прогрессировать в СММ в течении короткого периода времени. Например, больные без критериев CRAB-синдрома, но у которых определяется более 60% клональных ПК почти всегда прогрессируют в СММ в течение 2 лет. По мнению большинства клиницистов лечить таких пациентов надо начинать еще до развития поражения «органов-мишеней»[28].

Другим предиктором высокой вероятности прогрессирования в СММ является соотношение СЛЦ ≥ 100 , высокий уровень циркулирующих в периферической крови клональных ПК, менее 5% нормальных ПК при ИФТ КМ, высокий пролиферативный уровень ПК (S-фаза при МИФПЦ), 3 и более фокальных очагов определяемых при МРТ, del17p, существенное увеличение уровня М-протеина или СЛЦ, сопровождающееся необъяснимым другими причинами снижением клиренса креатинина на 25% и более, резкое повышение уровня СЛЦ в сыворотке крови или уровня М-протеина в моче.

1.3.3 Дифференциальный диагноз

Прежде всего врач должен дифференцировать ММ от асимптоматических плазмноклеточных заболеваний, не требующих терапии, таких как МГНГ и вялотекущей ММ. Дифференциально-диагностические критерии для ММ и родственных плазмноклеточных заболеваний представлены в таблице 2 [4].

Таблица 2 – Диагностические критерии множественной миеломы и других плазмноклеточных заболеваний

Заболевание	Диагностические критерии
МГНГ	Должны присутствовать все 3 критерия: <ul style="list-style-type: none"> - моноклональный протеин сыворотки крови менее 30 г/л - количество моноклональных плазматических клеток в костном мозге менее 10% - отсутствие повреждений «органов-мишеней» (CRAB-синдрома), обусловленных плазмноклеточным заболе-

	<p>ванием; или в случаях ИГМ МГНГ отсутствие анемии, общих симптомов, синдрома повышенной вязкости крови, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии которые обусловлены каким-либо лимфопролиферативным заболеванием</p>
Вялотекущая ММ («глеющая», асимптоматическая)	<p>Должны присутствовать оба критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - моноклональный протеин сыворотки (ИГ-G или ИГ-A) 30 г/л и более и/или содержание моноклональных плазматических клеток в костном мозге 10-60% - отсутствие повреждений «органов-мишеней» (CRAB-синдрома), обусловленных плазмноклеточным заболеванием.
ММ	<p>Должны присутствовать все критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> - содержание моноклональных плазматических клеток в костном мозге 10% и более или доказанная биопсией плазмоцитомы, - признаки повреждений «органов-мишеней» (CRAB-синдром), обусловленные плазмноклеточным заболеванием, а именно: <ul style="list-style-type: none"> • гиперкальциемия: сывороточный кальций 11,5 мг/дл и более • почечная недостаточность: креатинин сыворотки крови более 0,173 мкмоль/л (или более 2 мг/дл) или клиренс креатинина менее 40 мл/мин • анемия: нормохромнаянормоцитарная при снижении уровня гемоглобина более чем на 20 г/л от нижней границы нормы или при уровне гемоглобина менее 100 г/л • костные изменения: литические очаги, выраженная остеопения или патологические переломы - при отсутствии повреждений органов мишеней: содержание моноклональных плазматических клеток в костном мозге 60% и более
ИГМ МГНГ	<p>Должны присутствовать все 3 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> - моноклональный ИГ-M сыворотки крови менее 30 г/л - лимфоплазмцитарная инфильтрация костного мозга менее 10% - отсутствие анемии, общих симптомов, синдрома повышенной вязкости крови, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии, которые могут быть обусловлены ЛПЗ
Вялотекущая макроглобулинемияВальденст-рема(«глеющая», асимптоматическая)	<p>Должны присутствовать оба критерия</p> <ul style="list-style-type: none"> - моноклональный протеин ИГМ сыво-

	<p>ротки ≥ 30 г/л и или лимфоплазмочитарная инфильтрация КМ $\leq 10\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> - отсутствие анемии, конституциональных симптомов, синдр повышенной вязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии, которые могут быть обусловлены ЛПЗ
Макроглобулинемия Вальденстрема (МГВ)	<p>Должны присутствовать все критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> - ИГМ моноклгаммапатия (независимо от уровня М протеина) - лимфоплазмочитарная инфильтрация КМ $\geq 10\%$ обычно интертрабекулярная (малыми лимфоцитами) со свойствами лимфоплазмочитоидной или плазмочклеточной дифференцировки и имеющие типичный фенотип (например, поверхностный ИГМ+, СД5+/-, СД10-, СД19+, СД20+, СД23-), который надежно исключает другие лимфочпролиферативные заболевания и МКЛ. - наличие анемии, конституциональных симптомов, синдрома повышенной вязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии, могут быть обусловлены ЛПЗ
ЛЦ МГНГ	<p>Должны присутствовать все критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - аномальное соотношение свободных легких цепей (менее 0,26 или более 1,65) - увеличение уровня соответствующих вовлеченных легких цепей (увеличение каппа свободных легких цепей у больных с соотношением более 1,65 или лямбда свободных легких цепей у больных с соотношением менее 0,26) - отсутствие экспрессии тяжелых цепей иммуноглобулинов при иммунофиксации - отсутствие повреждений «органов-мишеней» (СРАВ-синдрома), обусловленных плазмочклеточным заболеванием
Солиитарная плазмочцитома	<p>Должны присутствовать все критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - доказанное биопсией солиитарное образование кости или мягких тканей с определяемыми моноклональными плазмочматическими клетками - нормальный костный мозг с отсутствием моноклональных плазмочматических клеток - патология костей скелета при рутинной рентгенографии и магнитнорезонансной томографии позвоночника и таза не определяется (за исключением первичного солиитарного очага) - отсутствие повреждений «органов-

	мишеней» (СРАВ-синдрома), обусловленных плазмоклеточным заболеванием
Системный АЛЦ	<p>Должны присутствовать все критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - наличие амилоид-опосредованного системного синдрома (вовлечение почек, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, периферических нервов); - позитивное окрашивание красителем конгорот(Congorot) любой ткани (жировой аспират, костный мозг, биопсия органа) на амилоид; - доказательство того, что амилоид обусловлен легкими цепями на основании прямого исследования амилоида методом масс-спектрометрии белков или методом иммуноэлектронной микроскопии; - наличие клонального плазмоклеточного заболевания (определяемый М-протеин в сыворотке крови или моче, аномальное соотношение свободных легких цепей или наличие моноклональных плазматических клеток в костном мозге). <p><i>Примечание:</i> Приблизительно 2% больных с амилоидозом легких цепей не соответствуют требованию по наличию клонального плазмоклеточного заболевания. Постановка диагноза амилоидоза в этих случаях требует взвешенности и осторожности.</p>
РОEMS-синдром	<p>Должны присутствовать все критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - полинейропатия - клональное плазмоклеточное заболевание (почти всегда определяются моноклональные легкие цепи типа ламбда) - любой из следующих 3-х других больших критериев: <ul style="list-style-type: none"> • очаги склероза в костях • болезнь Кастанеллана • повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)* - любой из следующих 6-ти малых признаков: <ul style="list-style-type: none"> • органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия, лимфаденопатия) • увеличение объема экстраваскулярной жидкости (отеки, плевральный выпот или асцит) • эндокринопатия (надпочечниковая, тиреоидная, питуитарная, гонадальная, паратиреоидная, панкреатическая)** • кожные изменения (гиперпигмен-

	<p>тация, гипертрихоз, гломерулоид, гемангиомата, плетора, акроцианоз, «нездоровый» румянец, белые ногти)</p> <ul style="list-style-type: none"> • отек зрительного нерва • тромбоцитоз/полицитемия <p><i>Примечание:</i> Не у всех пациентов с перечисленными выше критериями имеется РОEMS-синдром; признаки должны иметь временную связь друг с другом и не быть обусловленными другими причинами.</p> <p>Анемия и/или тромбоцитопения крайне необычны для этого синдрома пока не разовьется болезнь Кастлемана.</p> <p>* Существующие данные не позволяют определить конкретный уровень повышения в качестве большого критерия. Уровень измеряемого в плазме фактора роста эндотелия сосудов должен быть в 3 раза выше верхней границы нормального референсного значения лаборатории, где проведено исследование</p> <p>** Для того чтобы обсуждать эндокринопатию в качестве малого критерия, требуется эндокринное расстройство отличное от сахарного диабета и гипотиреозидизма, так как эти два заболевания часто встречаются в общей популяции.</p>
--	--

1.3.3.1 Моноклональная гаммапатия неопределенного генеза

Больные МГНГ могут прогрессировать в СММ, АЛЦ, МГВ и другие родственные заболевания. Главным отличительным признаком МГНГ от ММ является отсутствие повреждений «органов-мишеней» (CRAB-синдрома).

1.3.3.2 Вялотекущая множественная миелома

Риск прогрессирования вялотекущей ММ в СММ или АЛЦ составляет около 10% в год в течение первых 5 лет, 3% в год – последующих 5 лет, и далее 1-2 % в год. При этом кумулятивная вероятность прогрессии составляет 73%. Основными факторами риска (ФР) прогрессирования являются:

- М-протеин более 30 г/л
- плазмоклеточная инфильтрация КМ более 10%
- аномальное соотношение СЛЦ (менее 0,125 или более 8).

Вероятность прогрессирования в течение 5 лет составляет 25% при наличии одного ФР, 51% – двух ФР, 76% – трех ФР на момент постановки диагноза. Известно, что наличие одного или более фокальных очагов плазмоклеточного поражения в КМ или диффузное его вовлечение по данным МРТ существенно увеличивает риск прогрессирования в СММ. Если существуют сомнения при проведении дифференциальной диагностики между МГНГ или вялотекущей ММ и СММ, и возникает вопрос о начале специфической те-

рапии, то следует подождать и провести повторную диагностическую оценку состояния пациента через 2-3 месяца. Важно отметить, что больные с вялотекущей ММ могут оставаться стабильными в течение многих лет [29].

1.3.3.3 Солитарная плазмоцитома

Плазматические клетки плазмоцитомы идентичны таковым при ММ. Если патологический процесс локализуется только в кости плазмоцитома называется солитарной-плазмоцитомой кости, при развитии плазмоцитомы в мягких тканях – солитарной ЭМП.

1.3.3.4 Макроглобулинемия Вальденстрема

Обычно не сложно отличить МГВ от ММ поскольку при МГВ имеются определенные клинические признаки и присутствует моноклональный ИГ-М, однако, некоторые больные ММ с t(11;14) могут иметь пролиферативный лимоплазмочитарный компонент, напоминающий таковой при МГВ. Необходимо помнить, что t(11;14) никогда не встречается при МГВ.

1.3.3.5 Амилоидоз легких цепей

Системный АЛЦ близок по своим проявлениям к ММ. По данным клиники Мэйо при анализе 88 пациентов с АЛЦ оказалось, что ММ присутствовала более чем у ¼ больных. При этом аномальные ПК были выявлены у всех больных, которым производилось исследование КМ. Однако, у большинства больных амилоидозом содержание плазматических клеток в КМ не превышает 20%, отсутствуют литические костные очаги и определяется умеренная протеинурия БД. Более существенным представляется то обстоятельство, что нефротический синдром выявляется почти у 1/3 больных амилоидозом [30]. Кроме того, важным признаком амилоидоза является вовлечение сердца с инфильтрацией миокарда и развитием сердечной недостаточности. У пациентов с первично диагностированным АЛЦ редко развивается ММ. Определение амилоида ЛЦ при биопсии надежно подтверждает диагноз амилоидоза.

1.3.3.6 РОЕМС-синдром

Иногда описывается как остеосклеротическая миелома. При этом клональном плазмноклеточном заболевании почти во всех случаях выявляются остеосклеротические очаги в костях. Болезнь Кастлемана выявляется почти у 15% больных с синдромом РОЕМС. Типичен отек зрительного нерва [4].

1.3.3.7 Метастатическая карцинома

Необходимо помнить, что при метастатической карциноме почек, молочной железы или легких могут возникать литические очаги в костях, также как и при ММ. Посколь-

ку солидные опухоли обычно развиваются у пожилых пациентов, у них достаточно часто выявляется не связанный с этим заболеванием МГНГ. У больных с метастазами солидных опухолей в кости часто имеются общие симптомы, небольшой М-компонент и менее 10% ПК в КМ. Диагноз предполагает выявление метастатической карциномы при биопсии первичного и/или метастатического очага [4].

1.4 КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Неоднократные попытки выработать критерии оценки ответа на противомиеломную терапию часто сопровождались неудачами. Так разработанные CLMTRF, SWOG, ECOG критерии не были приняты большинством медицинского сообщества. EBMT/IBMTR/ABMTR опубликовали критерии ответа и прогрессирования ММ для пациентов, получивших в качестве лечебной опции аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). Эти критерии известны как критерии Блэйда или EBMT. В 2006 г. IMWG представила универсальные критерии ответа, отличные от критериев EBMT, которые были дополнены данными измерения уровней и соотношения СЛЦ, критериями прогрессии для пациентов с неизмеряемой болезнью, модификацией прогрессии заболевания (ПЗ) для пациентов с полным ответом (ПО), а также категориями очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и строгого полного ответа (СПО). В этих критериях отменен 6-недельный интервал для подтверждения ответа и удалена категория минимального ответа (МО). Критерии ответа IMWG дополнили и уточнили проблемы, возникающие при использовании критериев EBMT и являются на сегодняшний день стандартом, рекомендованным для применения в клинической практике, текущих и перспективных клинических исследованиях (КИ). Критерии диагностики, стадирования, стратификации риска и оценки ответа при ММ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Критерии ответов на лечение множественной миеломы (Durie B. Et al., 2006; Kyle R., Rajkumars., 2008; Palumbo A., 2014)

Ответы	Критерии
Полный ответ (ПО)	Негативный результат иммунофиксации сыворотки и мочи, исчезновение любой мягкотканной плазмцитомы, <5% плазматических клеток в КМ. У больных, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, для ПО требуется нормальное соотношение СЛЦ (0,26-1,65). Для подтверждения ПО необходимы два последовательных исследования
Строгий полный ответ (сПО)	ПО, как определено выше, плюс нормальное соотношение СЛЦ и отсутствие клональных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании или при 2-4-цветной проточной цитометрии. Необходимо два последовательных исследования лабораторных параметров
Иммунофенотопичный ПО	Строгий ПО, как определено выше, плюс отсутствие в КМ фенотипически aberrантных плазматических клеток (клональных) с проанализированными как минимум 1 млн клеток КМ при

	мультипараметрической проточной цитометрии (>4 цветов)
Молекулярный ПО	ПО, как определено выше, плюс негативная аллель-специфичная олигонуклеотидная ПЦР, чувствительность выше 10^{-5}
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	М-компонент сыворотки и мочи определяется при иммунофлуоресценции, но не при электрофорезе, или уменьшение М-компонента сыворотки и мочи $\geq 90\%$ плюс М-компонент мочи < 100 мг/24ч. У пациентов, у которых заболевание измерялось только уровнем СЛЦ в сыворотке, в дополнение к критериям ОЧХО требуется снижение $>90\%$ в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ. Необходимы два последовательных исследования
Частичный ответ (ЧО)	Снижение сывороточного М-протеина $\geq 50\%$ и снижение М-протеина в сточной моче на $\geq 90\%$ или до < 200 мг/24ч. Если М-протеин в сыворотке и моче не поределается, требуется снижение на $\geq 50\%$ в разнице между уровнями вовлеченных и не вовлеченных СЛЦ вместо критериев М-протеина. Если М-протеин сыворотки и мочи, а также СЛЦ сыворотки не определяются, необходимо уменьшение в КМ плазматических клеток на $\geq 50\%$, при условии, что в дебюте их было $\geq 30\%$. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на $\geq 50\%$. Необходимы два последовательных исследования. Отсутствие признаков прогрессирования или новых костных повреждений при радиографическом исследовании
Минимальный ответ (МО) - только для рецидива рефрактерной ММ	Снижение количества сывороточного М-протеина $\geq 25\%$, но $\leq 49\%$ и снижение М-протеина в суточной моче на 50-89%. Дополнительно, если в дебюте отмечались мягкотканые плазмоцитомы, необходимо уменьшение их размера на 25-49%. Нет увеличения размеров или количества литических костных повреждений (развитие компрессионных переломов не исключает ответа).
Стабилизация (не рекомендуется как индикатор ответа; стабильность заболевания лучше всего описывается временем до прогрессирования)	Не соответствует критериям для ПО, ОХЧО, Ч, или прогрессирования. Отсутствие признаков прогрессирования или новых костных повреждений при радиографическом исследовании.

Категория ОХЧО является полезной для оценки глубины ответа. Это позволяет выделить группу больных, у которых документировано исчезновение М-компонента при ИЭФ, но сохраняется позитивная ИФ из группы пациентов, у которых достигнута лишь 50% редукция сывороточного М-протеина. Категория ОХЧО должна быть использована в КИ для более корректного сравнения различных режимов терапии. Исследования уровней СЛЦ сыворотки крови чрезвычайно полезно пациентам, у которых отсутствует измеряемая болезнь, определяемая как уровень М-протеина сыворотки крови ≥ 10 г/л или М-протеина мочи ≥ 200 мг/24ч. Исходный уровень невовлеченных СЛЦ должен быть, как минимум 100 мг/л, при этом должно определяться аномальное соотношение СЛЦ, презентующий клональный характер изменений. Данное исследование состоит из 2-х различных детерминант. Одна выявляет κ -СЛЦ (нормальные значения 3,3-19,4 мг/л), другая λ -СЛЦ (нормальные значения 5,7-26,3 мг/л). Нормальное соотношение уровней κ/λ СЛЦ состав-

ляет 0,26-1,65. При соотношении менее 0,26 констатируется наличие моноклональных λ -СЛЦ, при более 1,65 – моноклональных κ -СЛЦ. Изотип «вовлеченных» СЛЦ является моноклональным, в то время как иной тип СЛЦ является «невовлеченным». Уровень СЛЦ повышается при снижении функции почек и, соответственно, не является свидетельством повышения истинного уровня моноклональных СЛЦ [5].

1.5 СТАДИРОВАНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Множественная миелома представляет гетерогенное заболевание, характеризующееся пролиферацией неопластических клональных ПК и разнообразными клиническими проявлениями, включая костные деструкции, симптомы ГК и анемии, ПН, иммуносупрессию и синдром повышенной вязкости крови. Прогноз у больных ММ чрезвычайно вариабелен, с выживаемостью, варьирующей от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от биологических свойств заболевания, характеризующих его течение, и общесоматического статуса (ОСС) пациента, который в свою очередь, зависит от распространения болезни.

Гетерогенность заболевания является проблемой для пациента, клинициста и исследователей. Точное и аккуратное прогнозирование клинического течения чрезвычайно важно для планирования лечения. В каждом конкретном случае существует несколько вариантов/моделей лечения, характеризующиеся различной вероятностью достижения ответа и различным уровнем риска развития токсичности. Наличие прогностической информации о течении заболевания позволяет пациенту и врачу выбрать соразмерный вариант лечения с учетом предполагаемого естественного течения болезни. У пациентов, у которых предполагается агрессивное течение заболевания может использоваться вариант терапии с более высокой вероятностью достижения ответа несмотря на то, что при этом возрастает риск развития нежелательных эффектов. Пациенты же с предполагаемым медленным прогрессированием заболевания, могут быть кандидатами для менее агрессивной терапии. Наличие стандартизированной системы построения прогноза также обеспечивает проведение сравнения между различными КИ, формируя эквивалентные популяции пациентов. Аналогично, что лучше обеспечивается и сравнение различных терапевтических режимов. Идеальная система стадирования должна использовать объективные и воспроизводимые факторы, которые несложно получить и легко использовать в клинической практике. Система стадирования должна быть применима при различных вариантах заболевания и разделять больных в приблизительно одинаковые группы (таблица 4).

Таблица 4 – Общие требования к системам стадирования

Базируется на широко и легко доступных параметрах

Параметры объективны и воспроизводимы
Параметры конкретны и уникальны для болезни
Распределяет пациентов в примерно равные группы
Применима для всего спектра заболевания и лечения

На протяжении многих лет были продемонстрированы клинические и лабораторные факторы, коррелирующие с прогнозом течения заболевания (таблица 5). Эти факторы отражают патофизиологию и распространение заболевания, повреждение «органов-мишеней», ОСС пациента или комбинацию этих факторов. Успехи в изучении биологии заболевания позволили акцентировать внимание на критической роли цитогенетических и молекулярных изменений, вызывающих нарушения внутриклеточных процессов, в определении клинического течения и прогнозирования ММ.

Таблица 5 – Факторы, связанные с прогнозом множественной миеломы

<i>Относящиеся к пациенту</i>	Возраст Пол Общее состояние
<i>Лабораторные показатели</i>	Гемоглобин Тромбоциты Альбумин Кальций Мочевина крови / креатинин β_2 -микроглобулин С-реактивный белок ЛДГ
<i>Характеристика заболевания</i>	Тип парапротеина Болезнь легких цепей Аномальное соотношение легких цепей Морфология плазмобластов РСL1 Быстрый ответ Устойчивость к терапии
<i>Цитогенетические особенности</i>	Гиподиплоидность del13 t(14;16), t(14;20) del17p

Ранние исследования 60-70 гг. XX века позволили идентифицировать целый ряд клинических и лабораторных параметров, оказывающих влияние на выживаемость при ММ, включая ОСС, уровень гемоглобина и кальция сыворотки крови, функцию почек, уровень альбумина, тип миеломного протеина, костные очаги поражения, процент содержания плазматических клеток в КМ. В кооперативном исследовании Группы В по изучению острых лейкозов (*Acute Leukemia Group B, ALGB*) и Восточной онкологической кооперативной группы (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*), использовалась комби-

нация 4-х клинических и лабораторных факторов, позволяющих относить пациентов в группу с благоприятным прогнозом (азот мочевины ≤ 30 , кальций $\leq 1,2$, отсутствие клинически значимой инфекции, $\geq 4 \times 10^9$ /л лейкоцитов), предполагаемая длительность жизни которых составила более 2 лет, или группу с неблагоприятным прогнозом (не соответствуют перечисленным выше критериям). В группе больных благоприятного прогноза частота ответа на лечение была в 2 раза выше, как и отмеченная ранее более длительная выживаемость [4].

1.5.1 Система стадирования Дьюри-Салмона (Durie B.G., Salmon S.E., 1975 г.) [31]

Усовершенствованные прогностические модели были разработаны в 70-80 гг. прошлого века и их ценность была подтверждена в КИ. В 1970 г. Салмон с соавт. продемонстрировали, что синтез ИГ и общее количество опухолевых клеток коррелируют с клиническими параметрами при ММ с секрецией патологического ИГ-G. Авторы предложили систему стадирования, получившую название системы Дьюри-Салмона (СДС), основываясь на клинических и лабораторных признаках, включающих в себя уровень гемоглобина, распространенность костных повреждений, сывороточный кальций и уровень моноклонального протеина в сыворотке и моче. Эти признаки использовались для оценки массы миеломных клеток (клетки ММ $\times 10^{12}/\text{м}^2$ площади поверхности тела) и коррелировали с ответом на химиотерапию и выживаемостью. Больные были отнесены в стадию I, II или III в зависимости от предполагаемых низкой, промежуточной или высокой опухолевой нагрузки. В дальнейшем каждая стадия подразделялась на А или Б в зависимости от уровня креатинина сыворотки (< 2 мг/дл или ≥ 2 мг/дл). Средняя продолжительность жизни для пациентов стадии IA составила около 5 лет, в то время как для пациентов IIIB стадии – лишь 14,7 мес. Данная система обеспечила относительно легкое деление пациентов ММ и позволила лучше интерпретировать результаты КИ вследствие возможности сравнения различных популяций пациентов. Однако, система имела существенный недостаток в оценке и подсчете костных очагов поражения и не принимала во внимание более существенные биологические признаки, такие как пролиферативный индекс миеломных клеток. Тем не менее, система успешно использовалась во многих КИ и продемонстрировала прогностическую ценность при определении медианы общей выживаемости (ОВ) на больших когортах больных. Данная система широко использовалась на протяжении более 30 лет.

1.5.2 Модификация системы Дьюри-Салмона

Предпринимались неоднократные попытки улучшения ДСС путем добавления дополнительных стратификационных факторов. Так, *Savoc соавт.* продемонстрировали в

исследовании 163 больных ММ, что добавление уровня тромбоцитов в качестве стратификационного фактора улучшило дифференциальную значимость ДСС и позволило выделить из группы пациентов высокого риска неблагоприятного течения заболевания (больные со II и III стадией ММ) подгруппы пациентов с содержанием тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$, средняя выживаемость которых была 9 мес., и с содержанием тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ – медиана ОВ 48 мес. [32].

Существенным недостатком ДСС является и то обстоятельство, что в основе классификации лежит число и распространенность костных очагов, обнаруженных при РГ и являющиеся параметрами, зависящим от субъективной оценки специалиста, оценивающего РГ изображения. С появлением более чувствительных визуализирующих технических подходов для оценки костной системы, прежде всего МРТ и ПЭТ, была предложена модифицированная система стадирования СДС+. В данную систему были интегрированы результаты МРТ и ПЭТ сканирования всего тела с ФДГ, позволившие более точно определять больных с ранней стадией заболевания и идентифицировать подгруппы больных высокого риска в подгруппах стадий ММ II и III. Однако, эта модифицированная система не получила широкого распространения[4].

Медицинский исследовательский совет Великобритании (*Medical Research Council of the UK, MRC*) проанализировал ПФ в крупной когорте больных ММ (N = 485). В данном исследовании была подтверждена ценность многих ранее идентифицированных ПФ, включая лучший прогноз у женщин. В качестве 3-х главных детерминант прогноза были определены: азот мочевины, гемоглобин и клинический общесоматический статус. В группе пациентов с «хорошим» прогнозом уровень мочевины был ≤ 8 ммоль, гемоглобина ≥ 100 г/л, определялись минимальные либо совсем отсутствовали симптомы заболевания. Данная группа включила в себя 22% пациентов, вероятность ОВ которых при среднем периоде наблюдения в 36 мес. составила 76%. В группу больных «плохого» прогноза было включено 22% пациентов с уровнем мочевины > 10 ммоль, гемоглобин < 75 г/л и клинически ограниченной активностью и вероятностью ОВ лишь 9%. Остальные пациенты (56%), не соответствующие критериям «плохого» или «хорошего» прогноза которые были отнесены в группу промежуточного прогноза имели прогнозируемую выживаемость 50% при среднем периоде наблюдений 36 мес. [33]

Merlini, Waldenstrom и Jayakar в когорте из 170 больных ММ оценили 8 типичных клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с миеломой для идентификации факторов наиболее значимых при прогнозе выживаемости. При проведении многофакторного регрессионного анализа оказалось, что на выживаемость больных ММ-G и ММ-БД наибольшее влияние оказывала комбинация уровня креатинина и кальция сыво-

ротки крови, а также количество плазматических клеток (%) в КМ (MWJ-система). На основании мультифакторного регрессионного анализа больные были распределены в приблизительно однородные группы: 50 больных в группу с III стадией, 30 – II и 43 – I. Относительная смертность между группами различалась приблизительно в 2 раза при медианах выживаемости 12, 41 и 76 мес. при стадиях III, II и I, соответственно.

Описанные выше три стадирующие системы преимущественно использовались в 70-80 гг. В исследовании *Bataillec* соавт., на основании многофакторного регрессионного анализа данных 147 больных с впервые выявленной ММ (ВВММ) была оценена длительность ОВ. Помимо факторов, используемых в 3-х описанных выше системах стадирования, в исследовании были оценены 2 новых фактора: сывороточный β 2МГ и скорость резорбции костной ткани, оцениваемая методом кальцитонин-индуцированной гиперкальциемии, которая как было продемонстрировано в предшествующих исследованиях является маркером активности ММ. Было показано, что при использовании все три стадирующие системы достаточно чувствительны в выделении группы больных с плохим прогнозом. Однако каждая система давала различное число пациентов при распределении. В исследовании было показано, что система ДСС наиболее приемлема для стратификации больных, оказывая максимальное влияние на прогноз выживаемости в сравнении с системами MRC и MWJ[34].

В сходном исследовании оценивалась прогностическая значимость различных факторов у 180 больных с ВВММ. При проведении однофакторного анализа было выявлено 8 прогностических факторов, однако только уровень общего азота мочевины и сывороточного альбумина подтвердили свою прогностическую значимость в многофакторной модели и позволили успешно выделить группы больных высокого и низкого риска. В пределах данной когорты больных авторы также сравнили три основные системы стадирования (ДСС, MRC и MWJ) и обнаружили, что только MRC-система обладает прогностической ценностью. В другом исследовании, сравнивающем системы стадирования использовавшиеся в 70-80 гг., были выявлены существенные различия прогностической ценности этих систем. Кроме того было отмечено, что ни одна из систем не обладала отчетливыми преимуществами в сравнении с отдельно взятыми факторами риска (например, креатинин или гемоглобин)[35].

1.5.3 Отдельные прогностические факторы, соответствующие стадированию

В 80-90 гг. XX века были определены дополнительные ПФ, определяющие течение ММ: альбумин сыворотки крови, β 2МГ, СРБ и пролиферативная активность плазматических клеток КМ.

β 2МГ, протеин с низким молекулярным весом, представляет собой компонент ЛЦ 1 класса антигенного комплекса HLA и синтезируется всеми ядродержащими клетками. В нормальных условиях экскретируется с мочой, и, соответственно, уровень β 2МГ крови повышается при нарушении функции почек. β 2МГ был выделен в качестве важного независимого ПФ при ММ в 90-е гг. Сывороточные уровни β 2МГ строго коррелируют с опухолевой нагрузкой и отражают повреждения почек, которое само по себе является неблагоприятным ПФ при ММ. Кроме того, тот факт, что уровень сывороточного β 2МГ предопределяет выживаемость независимо от стадии ММ в соответствии с ДСС, подтверждает что он не только является индикатором опухолевой нагрузки и почечной функции, но и, вероятно, определяет иные биологические свойства, такие как скорость клональной пролиферации плазматических клеток. Сывороточный β 2МГ обладает самостоятельной прогностической ценностью независимо от использования систем MRC, MWJ или их комбинации. Добавление β 2МГ в ДСС усиливает ее стратификационную ценность. В исследовании *Bataille* соавт. было убедительно продемонстрировано, что комбинация сывороточных β 2МГ и альбумина, параметров, не являющихся частью систем стадирования ДСС, MRC и MWJ, оказалась более ценна для определения прогноза, чем любая из этих систем [36].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является мощным фактором выживаемости и роста миеломных клеток. Концентрация СРБ отражает концентрацию ИЛ-6, как провоспалительного цитокина. Существует тесная корреляция между их сывороточными концентрациями и прогностической ценностью данных параметров при ММ. В силу легкости измерения СРБ данный параметр обычно используется в клинической практике в качестве сурогатного маркера ИЛ-6. Прогностическая ценность СРБ не зависит от уровня β 2МГ, а их комбинация позволяет стратифицировать больных ММ в группы низкого, промежуточного и высокого риска с медианой выживаемости 54, 27 и 6 мес., соответственно.

Важно помнить, что СРБ является белком острой фазы и повышение уровня СРБ имеет прогностическую ценность лишь при отсутствии иных причин повышения, таких как инфекция или воспаление.

Пролиферативные характеристики плазматических клеток КМ при ММ коррелируют с клиническим течением заболевания. Индекс меченых плазматических клеток (ИМПК) позволяет быстро и легковоспроизводимо идентифицировать долю клональных ПК в S-фазе. При культивировании клеток КМ с 5-бромо-2-деоксиуредином в клональных плазматических клетках активируется синтез κ или λ ЛЦ. Клональная популяция ПК в S-фазе выявляется с использованием BU-1 антител (АТ) к белкам клеточного цикла. Боль-

шинство факторов используемых в системах стадирования миеломы отражают влияние заболевания на пациента. В противоположность этому ИМПК является прямым методом оценки биологических свойств опухолевых клеток. При изучении 107 больных с ВВММ было показано, что ИМПК является независимым предиктором выживаемости. При проведении однофакторного анализа продемонстрировано прогностическое значение уровня тимидинкиназы, СРБ, β 2МГ, альбумина, возраста и ИМПК, однако лишь β 2МГ и ИМПК сохраняли прогностическое значения при проведении многофакторного анализа. Низкие уровни β 2МГ и ИМПК свидетельствовали о благоприятном прогнозе течения ММ у 8 из 10 пациентов в возрасте моложе 65 лет, ОВ которых составила более 6 лет [4].

1.5.4 Международная система стадирования (International Staging System, ISS)

Перечисленные выше исследования позволили охарактеризовать β 2МГ, либо как самостоятельный, либо в комбинации с другими факторами, как сильный прогностический фактор длительности выживаемости при ММ. Однако, на сегодняшний день консенсус, как по оптимальному использованию β 2МГ в качестве единственного или в комбинации с другими ПФ, так и в отношении его диагностического уровня отсутствует. Для развития общепринятой системы стадирования, которая базировалась бы на широкодоступных и объективных параметрах, были предприняты серьезные международные усилия. Группа международных экспертов проанализировала данные 10750 пациентов с ММ из 15 клинических центров и исследовательских групп Азии, Европы и Северной Америки за период с 1981 по 2002 гг. 7430 (69%) пациентов были включены в анализ из клинических исследований; собраны обширные демографические и лабораторные данные, включая GTD, FISH и пролиферативную активность ПК. Выполнены однофакторный и многофакторный анализ выживаемости больных ММ. Была подтверждена роль ПФ, идентифицированных в предшествующих исследованиях, включая, низкий уровень тромбоцитов, возраст старше 65 лет, сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл, ЛДГ, гемоглобин < 100 г/л, низкий ОСС, содержание плазматических клеток в КМ $\geq 33\%$, ММ ЛЦ при изотипе отличном от патологического ИГ-А. При этом β 2МГ и альбумин оказались наиболее постоянными и широко используемыми ПФ, коррелирующими с длительностью ОВ. На основе этих двух факторов была разработана трехстадийная система ISS, обеспечивающая высокодостоверную статистическую стратификацию больных ММ (таблица 6).

Таблица 6 – Международная система стадирования (ISS) [37]

Стадия	Показатель	Медиана ОВ, мес
I	β 2-микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ мг/л	62
II	β 2-микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л	44

	Альбумин < 3,5 мг/л или β2-микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	
III	β2-микроглобулин сыворотки ≥ 5,5 мг/л	29

В каждую из 3-х стадий было включено приблизительно по 1/3 пациентов, медиана ОВ которых составила 62, 44 и 29 мес. при 1, 2 и 3 стадиях заболевания, соответственно. Система ISS продемонстрировала сопоставимые результаты в группах больных из различных географических регионов мира, различных центров или кооперативных групп, а также среди молодых (менее 65 лет) и пожилых пациентов. Данная система стадирования оказалась одинаково полезной для больных получающих «стандартную» терапию и тем, кому была проведена высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с АТГСК.

При сравнении ISS и СДС было показано, что первая обеспечивает более равномерное распределение больных по стадиям. Выживаемость пациентов с ISS стадии I точно соответствовало таковой при стадии IA по СДС с медианой выживаемости 62 мес. ОВ больных ММ в 58 мес. со стадией IIA по СДС также оказалась сходной со стадией I по ISS, в то время как выживаемость пациентов со стадией ISS II соответствовала таковой у пациентов со стадией IIIA по СДС (45 мес.). Примечательно, что больные группы высокого риска (подстадия Б) из всех стадий согласно ДСС могут быть отнесены в стадию III системы ISS. Включая в себя объективные параметры, которые исключают субъективные оценки и обеспечивают более универсальное распределение пациентов по 3-м стадиям, система ISS была быстро и широко адаптирована вследствие легкости подсчета к клиническому применению. Ценность данной системы стадирования была подтверждена и в других независимых исследованиях.

Система ISS сравнивалась с другими системами стадирования на предмет ее пригодности к оценке прогноза у пациентов после АТГСК. Группа корейских исследователей изучала влияние стадирования на момент постановки диагноза ММ на ОВ больных, которым была осуществлена АТГСК в рамках проведения первичной терапии (1 линии). Медиана наблюдения за больными (n = 152) составила 22,6 мес. после АТГСК. Оказалось, что прогноз продолжительности ОВ и БПВ возможен при использовании системы ISS и невозможен при – ДСС. В то же время стадирование, проведенное на момент верификации диагноза позволяло более точно прогнозировать выживаемость, чем стадирование, проведенное на момент проведения АТГСК.

Также было проведено сравнительное исследование систем ISS и ДСС по их возможности оценивать прогноз у реципиентов аутологичного трансплантата на основании ретроспективных данных. Больные (n = 729), после АТГСК проведенной в течение 12 мес.

от момента постановки диагноза ММ были стадированы в соответствии с критериями обеих (ISS и ДСС) систем на момент диагностики и на момент проведения АТГСК. Медиана наблюдения составила 56 мес. Определено лишь 36% соответствие между системами стадирования ISS и ДСС. Относительные риски БПВ и ОВ существенно различались для стадии I в сравнении со стадией II и стадией II в сравнении с III стадией для ДСС и, лишь для стадии II в сравнении со стадией III для ISS. Неясно возможность ли проведения АТГСК или сама трансплантация нивелируют различия у больных ММ на ранних стадиях ISS [38].

Таким образом, множественная миелома представляет собой гетерогенное заболевание с чрезвычайно вариабельным прогнозом, зависящим как от самого заболевания, так и от клинических характеристик пациента. Очевидна необходимость в развитии прогностических систем стадирования для улучшения качества помощи пациентам, наряду с позитивным влиянием на интерпретацию результатов клинических исследований. В последние годы были разработаны несколько систем стадирования. Однако на сегодняшний день ISS используется наиболее часто, вследствие ее простоты и эффективности. Вместе с тем ни одна из существующих систем не объясняет вариабельность прогноза, что делает насущным необходимость дальнейшего усовершенствования систем стадирования. При этом, вероятно, цель может быть достигнута включением иных, более чувствительных и биологически релевантных маркеров, таких как МРТ, ПЭТ-КТ, цитогенетическая информация, профиль экспрессии генов. Сложность состоит в том, что необходимо разработать систему стадирования, демонстрирующую высокую прогностическую точность в сочетании с простотой и основанной на использовании легкодоступных клинических параметров [3, 4].

1.6 МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ

Исследования последних десятилетий позволили улучшить наше понимание молекулярной базы возникновения ММ и механизмов прогрессирования заболевания. Ранние исследования ММ, также как и других гемобластозов базировались исключительно на метафазной цитогенетике. Несмотря на критическое значение данной методологии при проведении ранних исследований ММ лишь у 1/3 пациентов рутинный цитогенетический анализ КМ был информативным, отражая прежде всего низкий пролиферативный статус злокачественных плазматических клеток. Это способствовало развитию интерфазного метода FISH, который не зависит от фазы деления клеток при выявлении генетических аномалий (ГА) [39]. При широком использовании FISH исследований стало очевидно, что почти у всех пациентов с ММ имеются ГА, которые могут быть определены. Дальнейшее

усовершенствование техники FISH способствовало более точному выделению плазматических клеток, либо с использованием маркеров для их выявления, либо осуществлением FISH тестирования выделенных (на клеточных сортерах) плазматических клеток, повышая уверенность в том, что выявленные ГА являются уникальными для них. Развитие генетических методов исследования позволило оценить экспрессию генов на клетках опухоли, а развитие этой технологии обеспечило беспрецедентно глубокий взгляд на биологию плазмноклеточных заболеваний и лучшее понимание генетической гетерогенности, являющейся их отличительным признаком.

1.6.1 Классификация на основе FISH-метода

Почти все пациенты с ММ имеют ГА, обнаруживаемые FISH-методом, что позволяет выделить количественные аномалии (в основном трисомии и моносомии) и структурные аномалии (транслокации и делеции) (рисунок 1) [39]. Пациенты могут иметь более чем один класс аномалий с важным перекрещиванием с точки зрения выявленных аномалий. Трисомии типично представлены нечетными хромосомами, наиболее часты трисомии 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21 хромосом. Наиболее распространенной моносомией при ММ является моносомия 13 хромосомы; из других, отмечены моносомии 14 и 17 хромосом (таблица 7).

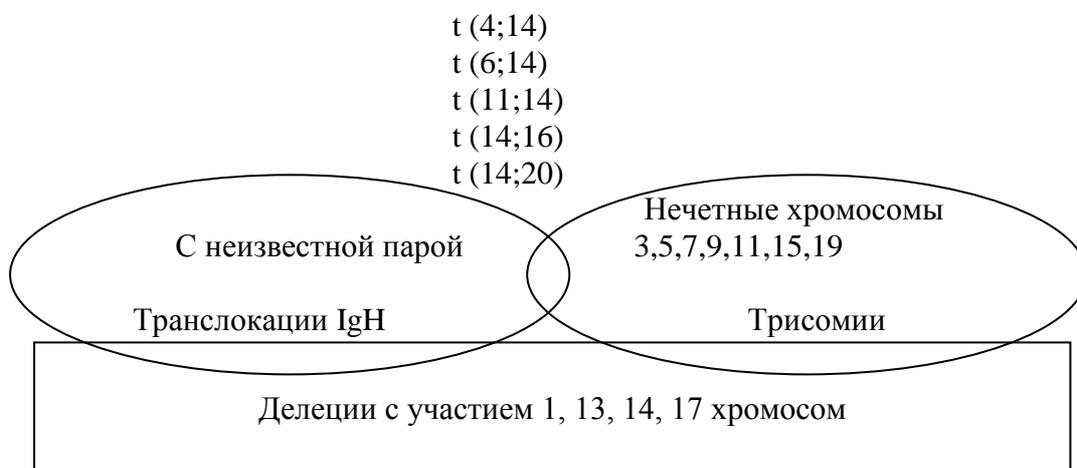


Рисунок 1 – FISH-аномалии при миеломе

Трисомии нечетных хромосом образуют так называемый гипердиплоидный клон, который наблюдается у 40-50% больных ММ. В большинстве случаев транслокации типично включают регион тяжелой цепи иммуноглобулина и один из регионов различных хромосом-партнеров. Выделяют пять повторяющихся хромосом партнеров (онкогенов), которые участвуют в транслокациях с регионом тяжелой цепи иммуноглобулина при МГНГ и ММ: 4p16 (MMSET и обычно FGFR3), 6p21 (CCN D3), 11q13 (CCN D1), 16q23 (с-MAF) и 20q11 (MAFB). У части пациентов с транслокацией, включающей локус тяжелой

цепи иммуноглобулина на 14 хромосоме, не может быть идентифицирована хромосома-партнер. Делеции длинных или коротких плечей могут включать различные хромосомы, из которых наиболее часто встречается 1, 13, и 17. Считается, что трисомии и транслокации представляют первичные аномалии, возникающие в клоне плазматических клеток [40]. При проведении FISH-исследований, оказалось, что все клональные плазматические клетки имеют эти первичные генетические аномалии. В отличие трисомий и транслокаций, другие структурные аномалии, такие как амплификация/дупликация 1q, делеция 1p и 17p могут не выявляться на момент постановки диагноза, а могут быть приобретены и обнаружены при обследовании в ходе заболевания [4].

Таблица 7 – Распределение FISH-аномалий у пациентов с ММ

Аномалия	Частота (%)
Трисомия(и) без аномалии IgH	201 (42%)
Аномалия IgH без трисомии(й)	146(30%)
t(11;14)	74(18)
t(4;14)	28(10)
t(14;16)	19(5)
t(14;20)	1(<1)
Неизвестная пара/делеция участка IgH	25(5)
Аномалия IgH с трисомией(ями)	74(15%)
t(11;14)	12(18)
t(4;14)	19(10)
t(14;16)	5(5)
t(6;14)	3(<1)
Неизвестная пара/делеция участка IgH	35
Моносомия 14 с отсутствием транслокации IgH или трисомии(й)	22(4,5%)
Другие цитогенетические аномалии с отсутствием транслокации IgH или трисомии(й) или моносомии 14 (преимущественно моносомия 13 и аномалии p53)	26(5,5%)
Норма	15(3%)

В то время как большинство миеломных клеток активно не делятся уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) циклинов D1, D2, или D3 практически во всех миеломных клетках является относительно высоким по отношению к нормальным плазматическим клеткам КМ. Были рассмотрены различные механизмы повышения экспрессии циклинаD, но, судя по всему, это обычное явление у больных ММ. Примерно в 25% случаев ММ транслокация локуса тяжелой цепи иммуноглобулина непосредственно нарушает регуляцию CCND1 (11q13), CCND3 (6p21), или гена MAF (сMAF, 16q23 или MAFB, 20q11), фактора кодирующего транскрипцию циклина D2. Аналогичная степень повышения экспрессии циклинов D может также наблюдаться и при других транслокациях t(4;14), а также при гипердиплоидных опухолях; но механизм повышения экспрессии при этом отличен. Независимо от соответствующей первичной аномалии и точного механизма во-

влечения, сверхэкспрессия циклина является ранним событием онкогенеза. Существует гипотеза, что нарушение регуляции гена циклина D может делать клетки более восприимчивыми к пролиферативным стимулам, в результате селективного взаимодействия с костно-мозговым микроокружением, включая стромальные и/или эндотелиальные клетки, а также цитокины, такие как, например, ИЛ-6, выступающих в качестве ростовых факторов плазматических клеток.

Основываясь на этих исследованиях, Bergsagel и Keuhl предложили TC (Translocation and Cyclin D) классификацию [41]. Эта классификация использует экспрессию профиля генов для получения информации о сверхэкспрессии различных циклинов. Специфичные транслокации могут быть идентифицированы с использованием FISH метода или по сверхэкспрессии онкогенов, нарушающих регуляцию циклинов пятью рекуррентными транслокациями локусов тяжелой цепи иммуноглобулина: 11q13 (CCN D1); 6p21 (CCN D3); 4p16 (MMSET и обычно FGFR3); 16q23 (MAF); и 20q1 (mafB). На основе транслокации IgH эти группы были разделены по уровню и типу экспрессии циклина D: опухоли 11q13 (16%) и 6p21 (3%) экспрессируют высокие уровни циклина D1 или циклина D3; опухоли D1 (34%) эктопически экспрессируют от низкого до умеренного уровня циклин D1, несмотря на отсутствие транслокации t(11;14); опухоли D1+D2 (6%) экспрессируют циклин D2 в дополнение к D1; опухоли D2 (17%) не попадают ни в одну из групп, и экспрессируют циклин D2; отсутствие любого из типов циклина встречается в 1% случаев ММ. Группа 4p16 (15%) экспрессирует высокий уровень циклина D2 в результате транслокации t(4;14); Группа maf (7%) экспрессирует самый высокий уровень циклина D2, который потенциально регулируется высоким уровнем c-maf или mafB. Контролируемый иерархический кластерный анализ профилей экспрессии генов демонстрирует гомогенные группы опухолей с особыми структурами экспрессии гена, которые коррелируют со специфическими клиническими фенотипами.

1.6.2 Классификация на основе экспрессии генов

Zhan др. предложили классификацию ММ построенную на основании данных о неконтролируемой иерархической кластеризации экспрессии профилей мРНК CD138-обогащенных плазматических клеток у 414 пациентов с ВВММ, которым были проведены ВДХТ и АТГСК [42]. 256 пациентов были зарегистрированы на общую терапию 2 (OT2). 158 пациентов включены в общую терапию 3 (OT3) и служил для проверки модели экспрессии генов, созданной на основе пациентов OT2. В результате анализа были определены семь отдельных групп.

Группа 1 (PR) характеризовалась сверхэкспрессией многочисленных клеток, связанных с циклом и пролиферацией генов, что было ассоциировано с более высоким опре-

деленным пролиферативным индексом (PI), и была выделена как пролиферативная подгруппа. Пролиферативная группа имела ПИ, аналогичный клеточным линиям человека при ММ и, как ожидалось, имела более высокое содержание метафазных цитогенетических нарушений по сравнению с другими группами. Обе ГПД и НГПД аномалий были в равной степени распространены в пролиферативной группе. *Группа 2 (LB)* характеризовалась повышенной экспрессией эндотелина 1 (EDN1), негативного регулятор экспрессии DKK1. Группа 2 экспрессирует относительно высокие уровни IL6LR и низкие уровни WNT сигнальных антагонистов FRZB и DKK1 по отношению в другим группам. Клинически группа 2 имела значительно меньшее количество фокальных поражений при магнитно-резонансной томографии (МРТ), чем в других группах и была названа как «группа с редким поражением костей». *Группа 3 (MS)* состояла в основном из больных с повышенной экспрессией MMSET, в следствие транслокации t(4;14)(p16;q32), гиперактивации обоих генов FGFR3 и MMSET и была обозначена как «MMSET группа». *Группа 4 (HY)* характеризуется наличием гипердиплоидии, которая ассоциирована с гипердиплоидными кариотипами более чем в 90% случаев. Сочетание двух транслокаций встречается при миеломе, приводя к повышению экспрессии генов семейства циклина D: циклин D1 - t(11;14)(q13;q32) в 17%, и CCND3 - t(6;14)(p21;q32) в 2%. В иерархическом анализе образцы с пиком CCND1 и CCND3 сгруппированы вместе, указывая на нарушение регуляции общих последовательных транскрипционных программ. Эти образцы с повышенной экспрессией CCND1 и CCND3 распределены в две отдельные группы и были названы *CD-1 (группа 5)* и *CD-2 (группа 6)*. *Группа 7 (MF)* состояла из пациентов с транслокациями t(14;16)(q32;q23) и t(14;20)(q32;q11), которые приводят к активации с-MAF и MAFB прото-онкогенов, соответственно. Пики MAF и MAFB сгруппированы вместе, опять указывая на нарушения регуляции общих мишеней, и были обозначены в качестве группы MAF/MAFB.

Аналогичный подход был предпринят группой HOVON, которая исследовала профили экспрессии генов CD138+ очищенных плазматических клеток у 320 больных с впервые выявленной ММ включенных в исследование Dutch-Belgian/German HOVON-65/ GMMG-ND4 [32]. В этом исследовании определены десять подгрупп; шесть из которых соответствовали описанным ранее в классификации Zhan: PR (4,7%), MC (1,3%), HY (24,1%), CD-1 (4,1%), CD-2 (1,6%), и MF (1,0%). Группа LB была идентифицирована как подкласс группы MF (4,7%). Одна подгруппа (12,2%) показала миелоидную направленность. Три новые подгруппы были определены следующим образом: одна характеризуется высокой экспрессией генов, участвующих в пути NF-κB (11,6%), вторая группа характеризуется сверхэкспрессией антигена рака яичка без избыточной экспрессии генов пролифера-

ции(6,9%), а третьей группенадрегуляциейпротеина тирозинфосфатазыPRL-3 и PTPRZ1, а такжеSOCS3(2,8%) [42].

1.6.3 Перспективные направления

Эволюция миеломных клеток с современными геномными инструментами изменила представление почти в каждом известном аспекте генеза клетки. Секвенирование всего гена предоставило очевидные доказательства наличия генетического «хаоса» в миеломных клетках. Серии исследований, использующие секвенирование обеспечили однозначное доказательство генетической эволюции, ассоциированной с прогрессированием заболевания, с клональной эволюцией вследствие геномной нестабильности, ведущей к приобретению новых аномалий, роста и уменьшения различных опухолевых клонов под терапевтическим воздействием, и появлением множественной лекарственной устойчивости. В то время как эти изменения, вероятно, схожи при всех опухолях, они также подчеркивают сложность разработки классификации и системы стратификации риска, основанных на изменениях на уровне генома. В то время как эти исследования будут продолжать выявлять генетические изменения на различных уровнях, подход к классификации следует основывать на клинической пользе, в частности, при выборе тактики лечения [4].

1.6.4 Стратификация риска

Лучшее понимание генетических основ возникновения и развития ММ позволило не только классифицировать ММ с точки зрения ее биологии и клинических проявлений, но также прогнозировать влияние генетических изменений на результаты лечения. Молекулярные подходы к классификации ММ также привели к формированию нескольких систем стратификации, основанных на рисках неблагоприятного течения ММ, связанных с ГА.

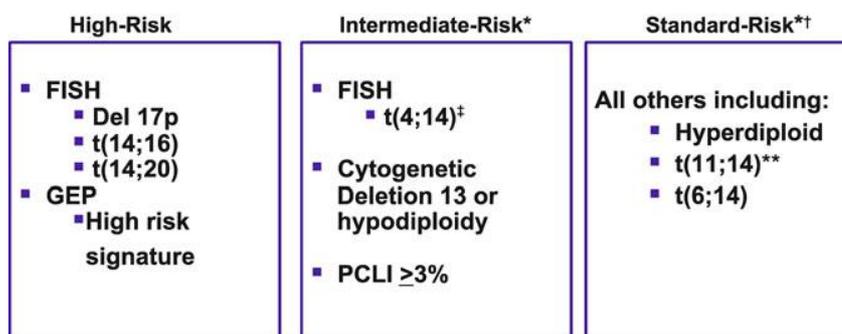
С клинической точки зрения оценка степени риска FISH-методом наиболее применима и легко доступна в клинической практике [39]. Среди основных, описанных ранее ГА, наличиегипердиплоидного кариотипа связано с наилучшими результатами лечения у пациентов с ММ. Среди различных транслокацийt(11;14) и трисомии имели схожие результаты. В противоположность этому, транслокации t(4;14), t(14;16) и t(14;20) были связаны с более короткой БПВ и ОВ, после различных доступных вариантов лечения. Тем не менее, присутствие трисомий в сочетаниях с неблагоприятными транслокацияминевлировало плохой прогноз последних в группе пациентов, получающих ИМ-содержащие программы лечения [39]. Среди количественных аномалий моносомия 13 хромосомы, опреде-

ляющаяся почти у 50% больных ММ, считалась маркером высокого риска [43]. Однако вскоре стало ясно, что вредное влияние моносомии 13 было связано с наличием других маркеров высокого риска в этой группе. Среди остальных часто встречающихся аномалий, делеция 17p, del1p или амплификация 1q были связаны с неблагоприятным прогнозом при обнаружении таковых на этапе диагностики или в ходе течения заболевания. Делеция 17p, или, реже моносомия 17 хромосомы, приводит к потере гена TP53, носящего имя «Хранитель генома».

В то время как мутации гена TP53 ассоциированы с лекарственной резистентностью и плохим исходом при различных опухолях, не ясно, схожи ли эти механизмы с таковыми при ММ. Так как мутации гена TP53 у большинства пациентов с этой патологией встречается относительно редко, за исключением очень поздних стадий заболевания. Точно так же и механизмы, лежащие в основе плохого прогноза, связанного с аномалиями 1 хромосомы, требуют дальнейшего изучения. В то время как метафазные аномалии выявляются меньше, чем у трети пациентов с ММ вследствие низкой пролиферативной активности плазматических клеток, когда плазмноклеточно-специфические аномалии обнаруживаются, они ассоциируются с плохим прогнозом независимо от природы специфических аномалий. Таким образом, присутствие любой цитогенетической аномалий методом GTD является типично ассоциированным с неблагоприятный прогнозом у пациентов с ММ, и, вероятно, имеет значительное перекрещивание между FISH-аномалиями высокого риска и наличием аномалий при GTD анализе [44].

Однако, системы стратификации риска являются динамичными вследствие меняющихся терапевтических подходов. Это особенно очевидно при ММ, где наличие новых лекарственных препаратов в течение последних десяти лет привело к смене парадигмы в подходах к лечению болезни и в результате значительно улучшило показатели выживаемости [45]. Стратификация риска, основанная на FISH-анализе и цитогенетике, предложенная группой Mayo; представлена в динамической прогностической модели mSMART (рисунок 2) [45].

mSMART 2.0: Classification of Active MM



* Note that a subset of patients with these factors will be classified as high-risk by GEP

[†] LDH >ULN and beta-2 M > 5.5 may indicate worse prognosis

[‡] Prognosis is worse when associated with high beta-2 M and anemia

**t(11;14) may be associated with plasma cell leukemia

Рисунок 1 – Динамическая прогностическая модель mSMART 2.0

Пациенты с трисомиями и t(11;14) имеют лучшие показатели выживаемости с нынешним подходом лечения и формируют группу стандартного риска. Пациенты с делецией 17p, t(14;16) и t(14;20), которые имеют низкую выживаемость на фоне наилучших имеющихся методов лечения, рассматриваются как группа высокого риска. Особенности, которые исторически были связаны с плохим прогнозом, но показали значительное улучшение вследствие применения новых препаратов были сгруппированы вместе в группу промежуточного риска (t(4;14) и аномалии, сопровождающиеся высоким темпом пролиферации). Очевидно, что существует гетерогенность в этих группах, представленных несколькими клиническими исследованиями. Пациенты с маркерами высокого риска, которые также имели трисомии имели результаты лучше, чем без трисомий. Пациенты с t(4;14) имели различные результаты, в зависимости от уровнях β 2МГ и степени анемии [46]. Очевидно, что стратификация риска, основанная на FISH методе имеет недостатки вследствие гетерогенности, однако FISH остается самым доступным в рутинной клинической практике методом, имеющим простую интерпретацию, позволяющим четко отграничивать в неперекрывающиеся группы, и может помочь оптимизировать терапию.

1.6.5 Международная стадирующая система (ISS)

ISS была разработана почти десять лет назад, на основе двух простых и легко доступных показателей: β 2МГ сыворотки крови и сывороточном альбумине [37]. Классификация больных на основе этих двух параметров, выделяет 3 стадии с различными результатами лечения и выживаемости. Пациенты с альбумином > 35 г/л и β 2МГ < 3,5 мг/л были классифицированы как I стадия ISS, с β 2МГ > 5,5 мг/л как III стадия ISS, а остальные как II стадия ISS. Последние исследования подтвердили, что эта классификация выдержала испытание временем. Совсем недавно, IMWG попыталась объединить результаты FISH

стратификации и ISS, чтобы разработать более комплексную систему оценки рисков (таблица 8) [47].

В исследование было включено 2642 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Полученная модель включала наличие t(4;14) и del17p, как критерий неблагоприятного прогноза. ISS-FISH группа I соответствовала ISS-I или ISS-II без t(4;14) и del(17p); Группа II соответствовала ISS-III без t(4;14) и del(17p) или ISS-I с t(4;14) и/или del(17p). Группа III соответствовала ISS-II или ISS-III с t(4;14) и/или del(17p). При распределении по группам 51% пациентов оказался в группе ISS-FISH I, 29% – в группе ISS-FISH II и 20% – в группе ISS-FISH III. 4-летняя ОВ составила – 71, 45 и 33%, соответственно.

Таблица 8 – Система стратификации риска, основанная на ISS и FISH

International Myeloma Working Group					Medical Research Council IX			
	%	Стадия ISS	FISH-аномалии (t(4;14) или del(17p))	4-летняя общая выживаемость (%)	%	Стадия ISS	FISH-аномалии (t(4;14), t(14;16), t(14;20) + 1q21 и del(17p13))	Медиана общей выживаемости (мес)
Низкий риск	51	I II	нет нет	71	38	I II	≤1 аномалии нет	67,8
Промежуточный риск	29	I III	есть нет	45	48	I II III	≥2 аномалий ≥1 аномалии ≤1 аномалии	41,3
Высокий риск	20	II III	есть есть	33	14	II III	≥2 аномалий ≥2 аномалий	19,4

Другие модели стратификации риска также сочетали ISS с результатами FISH анализа у больных ММ. При анализе более 1000 пациентов, включенных в клиническое исследование MRC IX, ISS стадия была в значительной степени ассоциирована с выживаемостью: медиана ОВ не была достигнута при ISS-I, составила 47,7 мес. при ISS-II и 35,7 мес. при ISS-III [48]. Маркеры высокого риска (t(4;14), t(14;16), t(14;20), +1q21, del(17p13)) и ISS независимо влияли на показатели БПВ и ОВ. В результате объединения двух систем были сформированы три различные группы риска. Пациенты с I и II стадиями ISS и отсутствием FISH аномалий или ISS-I с одной аномалией имели медиану ОВ 67,8 месяцев. В отличие от этого, пациенты с ISS-II или ISS-III и более чем 1 неблагоприятной аномалией (13,8%) имели медиану ОВ 19,4 месяцев. Остальные пациенты были определены в промежуточную группу риска, состоящую из пациентов с ISS-I и более чем 1 неблагоприятной аномалией, ISS-II с 1 аномалией, ISS-III с не более чем 1 аномалией в которой медиана ОВ была 41,3 месяца.

1.7 ЛЕЧЕНИЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В последнее десятилетие произошли революционные изменения в подходах к лечению ММ, что явилось результатом внедрения нескольких новых эффективных препаратов, которые в комбинации со всевозрастающим использованием АТГСК и совершенствованием сопроводительной терапии позволили существенно улучшить выживаемость пациентов. **Выживаемость больных ММ за прошедшее десятилетие увеличилась вдвое, такого успеха не удалось достичь ни при одном другом злокачественном заболевании.** Наряду с оптимизацией терапевтических подходов достигнуты фундаментальные изменения в понимании основ биологии миеломы и ее гетерогенности и, прежде всего, гетерогенности ее генетической составляющей. Это привело к развитию стратификационной системы, которая позволяет более корректно индивидуализировать лечение у пациентов с ММ. Общий подход к лечению больных ММ представлен в таблице 9 и включает в себя семь последовательных шагов.

Таблица 9 – Принципы лечения множественной миеломы

1	Диагностика множественной миеломы и определение показаний для начала терапии (проведение дифференциального диагноза с МГНГ и вялотекущей ММ)
2	Стадирование и риск-стратификация
3	Индукционная терапия
4	Консолидирующая терапия
5	Поддерживающая терапия
6	Сопроводительная терапия
7	Мониторинг, идентификация и лечение рецидива

1.7.1 Диагноз

Процесс диагностики ММ является двухступенчатым: во-первых, необходимо доказать наличие клонального плазмоклеточного процесса и, во-вторых, определить, имеются ли в наличии признаки активного заболевания, требующего проведения терапии. В то время как первый шаг является более объективным, поскольку базируется на конкретных результатах целого ряда лабораторных исследований, второй может быть достаточно субъективным и иногда вызывает существенные затруднения.

Диагностика плазмоклеточного пролиферативного заболевания традиционно базируется на выявлении одного или нескольких признаков, а именно: определение моноклонального протеина (МКП) в сыворотке крови или моче и/или наличие моноклональных плазматических клеток (МКПК) в КМ, периферической крови или наличие дискретной мягкотканной опухоли. Для выявления МКП может потребоваться проведение одного или нескольких исследований ИЭФ сыворотки крови или мочи, ИФ сыворотки крови или мочи, определение СЛЦ сыворотки крови. ИЭФ белков включает в себя разделение в геле

образца сыворотки крови или мочи, что позволяет выявить наличие МКП. Обычно моноклональный ИГ мигрирует в гамма-фракцию, однако моноклональный белок ИГ-А и ЛЦ могут мигрировать в бета-фракцию, затрудняя интерпретацию результата. Данный метод не обладает высокой чувствительностью и небольшие количества МКП и моноклональные ЛЦ могут не определяться. Следующим этапом в процессе оценки МКП является проведение ИФ сыворотки крови и мочи, заключающейся в выявлении тяжелых и легких (каппа и лямбда) ЛЦ иммуноглобулинов с помощью моноклональных антител к ним. Это позволяет идентифицировать тип МКП, а именно изотип тяжелых или легких цепей, а также выявить небольшие количества МКП, которые невозможно определить методом ИЭФ белков. Однако, в отличие ИЭФ сыворотки крови и мочи, метод ИФ не является количественным. У части больных (0-15%) оба этих метода могут быть негативными, что свидетельствует о состоянии, ранее охарактеризованном как «несекретирующая миелома». Внедрение метода определения СЛЦ позволило количественно оценивать уровни моноклональных СЛЦ – каппа или лямбда легких цепей, циркулирующих в несвязанном с тяжелыми цепями состоянии вследствие их реактивности к эпитопам, которые в норме скрыты из-за связывания с тяжелыми цепями. Определение избыточных количеств СЛЦ свидетельствует о наличии клонального процесса при аномальном соотношении каппа/лямбда СЛЦ, обеспечивая, что более существенно, количественную оценку клональных ЛЦ при мониторинге болезни. Использование трех этих методов позволяет выявить МКП у более чем 98% пациентов, при этом лишь у подавляющего меньшинства больных заболевание действительно является «истинно несекретирующим», т.е. клональные клетки не секретируют какой-либо моноклональный продукт [3, 4].

Другой важной составляющей при верификации диагноза является презентация моноклональных плазматических клеток – критерий необходимый для диагностики ММ. Как нормальные, так и клональные ПК локализуются в КМ и обычно выявляются путем аспирационной или трепанобиопсии КМ. Исследование КМ позволяет оценить степень инфильтрации КМ плазматическими клетками, которая может варьировать в широких пределах – от нормально выглядящего КМ до практически полного замещения КМ клональными плазматическими клетками. К сожалению, поражение КМ при миеломе чрезвычайно неоднородно (очаговое), что может привести к получению различных результатов при исследовании разных участков КМ у одного и того же больного. Однако, у подавляющего большинства больных ММ могут быть выявлены различные количества циркулирующих плазматических клеток, что особенно очевидно при использовании метода МИФПЦ. Наконец, у небольшой части пациентов заболевание дебютирует с появления мягкотканых опухолевых масс, ассоциированных с участками деструкции костной ткани или же лока-

лизованных экстраоссально, при этом при исследовании биопсийного материала типично выявляются пласты МКПК. Демонстрация клональности плазматических клеток зависит от их исключительной способности экспрессировать каппа или лямбда ЛЦ, выявляемые с помощью методов ИГХ, иммунофлуоресценции и FISH.

Выявление клонального ППЗ является абсолютно необходимым, но лишь первым шагом, более важным является определение показаний для проведения терапии. ММ является лишь одним из целого спектра моноклональных ППЗ, включающих МГНГ, ВТММ и СММ. В каждом конкретном случае уточнение места патологического состояния в этом спектре определяет тактику, от наблюдения до инициации терапии. Постановка диагноза «симптоматическая миелома», предполагающего необходимость инициации лечения, зависит от наличия повреждения «органов-мишеней» миеломой, которые обычно включают гиперкальцемию (С), почечную недостаточность (R), анемию (А) и наличие костных деструкций (В), обозначаемых акронимом CRAB [2-5].

1.7.2 Стратификация риска

Как только у больного установлен диагноз ММ, требующей проведения терапии, следующим шагом является оценка рисков, связанных с течением заболевания, состоянием пациента и вариантом планируемой терапии. Риск-стратификация является интегральной частью оценки ММ (как и других злокачественных заболеваний) и играет все возрастающую роль в выборе лечебной тактики. С терапевтической точки зрения важнейшую роль в выборе варианта лечения играют возраст/общесоматический статус, почечная недостаточность и наличие/отсутствие ГА высокого риска.

1.7.3 Первичная (индукционная) терапия пациентов, которым планируется проведение АТГСК

Существовавший ранее подход к больным ММ претерпел существенные изменения в прошедшее десятилетие, что было обусловлено, прежде всего появлением новых лекарственных препаратов. В то время как средства воздействия на заболевания изменились коренным образом, базовые принципы остались прежними. Основными задачами первичной терапии является максимально быстрое достижение контроля заболевания, обеспечивающего регресс частоты осложнений при минимизации токсических проявлений лечения и позволяющий провести мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для осуществления АТГСК при приемлемости такой тактики. Обеспечение раннего и быстрого контроля заболевания при отсутствии значимой токсичности играет ключевую роль в снижении ранней смертности, которая оставалась на высоком уровне вплоть до недавнего времени. Несмотря на сходные цели, присутствуют существенные различия в

подходах к первичной терапии ММ и, к сожалению, доступны лишь ограниченные данные рандомизированных исследований, чтобы твердо аргументировать тот или иной подход при выборе лечебной тактики. На протяжении многих лет специалисты гематологической клиники стремились к достижению консенсуса при проведении первичной противомиеломной терапии, основываясь на анализе лучших результатов клинических исследований и мнениях экспертов в тех случаях, когда доступные данные были недостаточны [4].

Традиционно, выбор варианта первичной терапии базировался на возможности проведения больному в перспективе ВДХТ с АТГСК. Данный подход использовался для уменьшения токсического влияния на мобилизацию/сбор ГСК таких препаратов как мелфалан. Однако определение групп пациентов, которым может быть проведена АТГСК варьирует в различных центрах и исследовательских группах. В то время как в рандомизированные исследования, как правило, включаются пациенты не старше 65 лет, известны многочисленные сообщения о безопасности и эффективности проведения АТГСК в более возрастных группах больных. На протяжении последних 10 лет в традиционные режимы лечения больных, которым как планируется, так и не планируется проведение АТГСК, были последовательно и систематически включены новые лекарственные вещества. И действительно, многие из используемых в настоящее время режимов терапии не оказывают существенного влияния на возможность сбора стволовых клеток и, соответственно, необходимость деления пациентов в зависимости от перспективы проведения АТГСК с течением времени становится все менее очевидной.

1.7.3.1 Леналидомид/дексаметазон (Rd)

При использовании первичной терапии леналидомид/дексаметазонRd у больных ВММ общая частота ответа (ОЧО) составила 91-95%, при этом очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и более глубокий – 32-38% [49]. В исследовании Rajkumaretal. (1) пациенты (n=34) получали терапию леналидомидом (25 мг, внутрь, дни 1-21) и дексаметазоном (40 мг, дни 1-4, 9-12 и 17-20) с повторением цикла каждые 28 дней. ОЧО составила 91% (ПР – 6%, ОХЧО – 32%). Наиболее частыми проявлениями токсичности были нейтропения и утомляемость. Двухлетняя БПВ для тех пациентов, которым была выполнена АТГСК и пациентов, продолжающих получать режим Rd, составила 83% и 59%, соответственно; ОВ составила 92% и 90% в течение 2-х лет и 92% и 85% в течение 3-х лет, соответственно.

Впоследствии было проведено рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффективность комбинации леналидомид/дексаметазон в стандартном режиме (RD; в дни 1-4, 9-12 и 17-20 28-дневного цикла) с комбинацией леналидомид/дексаметазон меньшей интенсивности (Rd; дексаметазон еженедельно) (4). После 4

месяцев лечения у 79% пациентов группы RD и 68% Rd был достигнут частичный ответ (ЧО) и более глубокий; однако, при анализе данных на 1 год от начала терапии ОВ оказалась выше в группе Rd по сравнению с RD (92% против 87%, $p=0,0002$). В связи с этим исследование было закрыто, и пациенты из группы RD были переведены на режим с меньшими дозами дексаметазона (Rd). Частота нежелательных явлений (НЯ) 3-4 степени и ранней смертности была выше в группе RD, при этом в структуре серьезных нежелательных явлений (СНЯ) преобладали тромбоэмболия глубоких вен, инфекции и утомляемость.

Результаты этих исследований позволили рекомендовать использование Rd в качестве эффективной терапии первой линии для лечения пациентов с ВВММ. Последующие исследования комбинации Rd подтвердили ее превосходную эффективность, хорошую переносимость и возможность продолжения данной терапии в течении длительного периода времени. 5-летняя ОВ у больных ($n=286$) получавших терапию первой линии по программе Rd составила почти 80%. Результаты лечения в группе больных с возможностью проведения АТГСК оказались сопоставимыми вне зависимости от того, выполнялась ли АТГСК в виде ранней консолидации или же при развитии рецидива. Более того, в группе больных не пригодных для проведения ВДХТ с АТГСК, была продемонстрирована чрезвычайно высокая эффективность режима Rd, в сравнении с группой исторического контроля [2, 3].

1.7.3.2 Бортезомиб/дексаметазон (VD)

Эффективность бортезомиба в качестве монорежима изучалась в небольшом исследовании 2 фазы, дексаметазон при этом добавлялся к бортезомибу лишь в случаях субоптимального ответа [50]. ОЧО (более чем ЧО) составила 40% при использовании бендамустина в монорежиме, и она увеличивалась до 88% при его комбинации с дексаметазоном. Эффективность данной комбинации также сравнивалась с таковой при использовании режим VAD в качестве индукционной терапии перед проведением АТГСК в исследовании 3 фазы. Были продемонстрированы более глубокий ответ, снижение необходимости проведения тандемной АТГСК, а также улучшение БПВ после АТГСК. Также на современном этапе очевидна тенденция к более частому использованию бортезомиба в комбинации с циклофосфамидом и леналидомидом.

1.7.3.3 Циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон (VCD или CyVorD)

Сообщалось о высокой эффективности использования комбинации новых препаратов с алкилирующими агентами (циклофосфамид и мелфалан). В исследовании Reederetal. всем больным с ВВММ ($n=33$) было проведено четыре 28-дневных цикла (бортезомиб

1,3/м², внутривенно, дни 1, 4, 8 и 11; циклофосфамид 300 мг/м², внутрь, дни 1, 8, 15 и 22 и дексаметазон 40 мг, внутрь, дни 1-4, 9-12 и 17-20). Ответ достигался быстро, при этом ОЧО составила 88%, у 39 % больных был достигнут полный (ПО) или почти полный ответ (ППО). Отмечена высокая частота периферической нейропатии, составившая 66% (у 7% пациентов – 3 степени). Изучался модифицированный режим, в котором бортезомиб вводился внутривенно еженедельно в дозе 1,5 мг/м² в дни 1, 8, 15, 22; режим дозирования дексаметазона также был изменен (40 мг 1 раз в неделю после 2-го цикла) (28). Частота достижения ответа оказалась сопоставимой, в то же время частота нейропатии существенно снизилась при использовании модифицированного режима. В исследовании Kropff et al. больным с ВВММ (n=30) проводились три 21-дневных цикла комбинацией бортезомиб (1,3 мг/м², дни 1, 4, 8 и 11), дексаметазона (40 мг, в дни инъекции и в день после введения бортезомиба) и циклофосфамида в дозах 900, 1200 или 1500 мг/м² в **день 1 (8)**. Максимально переносимая доза циклофосфамида была определена как 900 мг/м². ОЧО составила 77%, ПО – 10% [51].

1.7.3.4 Бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (VRD)

В исследованиях 1-2 фазы Ричардсона с соавт. изучалась комбинация бортезомиб/леналидомид/дексаметазон (n=66). Больные получали восемь 3-недельных циклов терапии, а затем либо была проведена АТГСК, либо переходили на поддерживающую терапию бортезомибом с редуцированной частотой введения. Ответ был достигнут у всех больных, причем у 67% достигнут ОХЧО или более глубокий. При среднем периоде наблюдения 21 месяц прогнозируемая 18-месячная БПВ и ОВ для всей когорты вне зависимости от использования трансплантации составила 75% и 97%, соответственно. Частота развития сенсорной нейропатии составила 80%, у 32% больных отмечена нейропатическая боль.

В другом исследовании второй фазы (**EVOLUTION**) больные с ВВММ (n=140) были рандомизированы в следующие группы лечения: бортезомиб/дексаметазон/циклофосфамид/леналидомид (VDCR), бортезомиб/дексаметазон/леналидомид (VRD) или два различных режима VCD [51]. Было проведено не более восьми 21-дневных циклов терапии с последующей поддержкой бортезомибом (1,3 мг/м², каждые 2 недели, в течение 24 недель). Все больные получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² в дни 1, 4, 8, 11 и дексаметазон (40 мг, дни 1, 8 и 15). Больные из группы VRD получали леналидомид в суточной дозе 25 мг в дни 1-14, в то время как в группе VDCR больные получали леналидомид в дозе 15 мг в дни 1-14 и циклофосфамид в дозе 500 мг/м² в дни 1 и 8. Пациенты из группы VCD получали циклофосфамид в дозе 500 мг/м² в дни 1 и 8; при модифицированном варианте VCD – 500 мг/м² в дни 1, 8 и 15. На лечение ответили почти все больные, при этом

частота ОХЧО или более глубокого ответа (ПО) составили: 58%(25%), 51%(24%), 41%(22%) и 53%(47%) для больных групп VDCR, VRD, VCD, и модифицированного варианта VCD, соответственно. Соответствующая БПВ в течение 1 года составила 86, 83, 93 и 100%. При этом токсичность была значительно выше при использовании 4-компонентного режима.

К сожалению, при проведении различных исследований длительность использования того или иного режима терапии широко варьировала вне зависимости от использования АТГСК, что существенно затрудняет оценку прогнозируемой выживаемости и эффективности терапии при использовании различных программ лечения. Включение в программы лечения новых препаратов, таких как ингибиторы протеасом (ИП) и иммуномодуляторы(ИМ) привело к достижению беспрецедентной частоты и глубины ответа по сравнению с режимами, основанными на использовании алкилирующих агентов и стероидов. Более того, комбинированные режимы, включающие в себя ИМ и ИП позволили достичь чрезвычайно высокой частоты ответов, но следует отметить, за счет более высокой токсичности в сравнении с комбинациями с каким-либо одним из этих препаратов. В связи с отсутствием на сегодняшний день убедительных данных продолжаются дебаты о целесообразности использования комбинаций обоих классов препаратов одновременно или их использования по отдельности, а также комбинации новых препаратов в сравнении с их последовательным применением. При оценке эффективности терапии наряду с оценкой частоты ответов и ассоциированной с лечением токсичности важной конечной составляющей является оценка ранней смертности. Использование последовательной терапии (например, проведение АТГСК) затрудняет длительное (в частности, оценку ОВ) и краткосрочное прогнозирование (избежание ранних смертей) при использовании любого режима, содержащего, как минимум, один новый препарат. Вероятно, текущие рандомизированные исследования дадут ответы на эти вопросы. В противоположность вопросу об эффективности комбинации в сравнении с последовательной терапией существует более четкий консенсус в отношении использования специфических препаратов в контексте выявления тех или иных специфических факторов риска (таблица10). Как это уже обсуждалось выше, все пациенты с ММ могут быть отнесены в группы стандартного, промежуточного и высокого риска на основании выявленных ГА [3, 4].

1.7.4 Лечение пациентов, которым не планируется проведение АТГСК

В данной популяции больных интенсивно изучалась комбинация мелфалана с преднизолоном (МР), являвшаяся стандартом лечения до внедрения в клиническую практику новых препаратов. Частота ответа при этом варьировала от 40 до 60% при медиане выживаемости около 3 лет. С внедрением новых препаратов в различных исследованиях бы-

ла продемонстрирована чрезвычайно высокая эффективность использования их комбинации с алкилирующими агентами. В целом ряде исследований 3 фазы изучалось влияние добавления леналидомида, талидомида и бортезомиба к комбинации МР [52].

Таблица 10 – Адаптированный подход к терапии множественной миеломы на основе риск-стратификации

	Стандартный риск*†	Промежуточный риск*	Высокий риск
Проценты	60%	20%	20%
Медиана ОВ	8-10 лет	4-5 лет	3 года
FISH	t(11;14)** t(6;14) гиперплоидный	t(4;14)‡	del17 t(14;16) t(14;20)
Другие	Все остальные	Цитогенетическая del13 или гиподиплоидия или PCLr>3%	Высокий риск сигнала GEP
Кандидаты на трансплантацию	4 цикла ревлимидом ^a или CVD		4 цикла велкейд + ревлиמיד
	↓ Ауто-ГСК	↓ сбор ГСК ^b и продолжение терапии ревлимидом	↓ Ауто-ГСК ↓ Бортезомиб-содержащие схемы терапии в течение минимум 1 года
Пациенты не подлежащие трансплантации	Ревлиמיד или MRT ^c ↓ наблюдение	МР+ ежедневное введение велкейда или CVD, еженедельно ↓ поддерживающая терапия велкейдом	↓ Ауто-ГСК, особенно если не достигнута ПР ↓ велкейд + ревлиמיד терапии в течение минимум 1 года

*Группа пациентов с этими факторами по GEP будут отнесены к группе высокого риска

† ЛДГ выше верхней границы нормы и β2-микроглобулин > 5,5 могут ухудшать прогноз

‡ Плохой прогноз при комбинации с высоким уровнем β2-микроглобулина и анемией

**t(11;14) может быть связана с плазмоклеточной лейкемией

a. Бортезомиб-содержащие схемы терапии предпочтительнее при почечной недостаточности или при необходимости достижения быстрого эффекта. б. Если возраст > 65 или проведено > 4 циклов Ревлимида, необходимо рассмотреть применение G-CSF плюс Cytoxan или plerixafor. c. постоянный прием Ревлимида не является обязательным для пациентов в ответивших на Ревлиמיד и низкой токсичностью; Дексаметазон обычно не продолжают после первого года.

1.7.4.1 Мелфалан, преднизон и талидомид (МРТ)

Опубликованы результаты 6 рандомизированных исследований, в которых изучалась целесообразность добавления талидомида к программе МР. В то время как во всех исследованиях было продемонстрировано увеличение частоты достижения ответа, а в 4 из них – улучшение БПВ, лишь в трех исследованиях было отмечено улучшение ОВ. Мета-анализ различных исследований подтвердил преимущества комбинированного режима в отношении БПВ и ОВ, однако этот позитивный результат достигается за счет существенного увеличения токсичности.

В рамках проведения исследования IFM 99-06 [2, 53] пациенты (n=447) были рандомизированы следующим образом для проведения двенадцать 6-недельных циклов: (1) МР (мелфалан 0,25 мг/кг/день и преднизолон 2 мг/кг/день в дни 1-4), (2) МРТ (МР плюс талидомид в суточной дозе 200-400 мг ежедневно) или (3) последовательное проведение двух мини-АТГСК (мелфалан 100 мг внутривенно, день 1 (MEL100)). Длительность приема талидомида не превышала 12 циклов. При использовании МРТ отмечены более высокая БПВ и ОВ по сравнению с МР и MEL 100. В исследовании IFM01-01 [54] больные старше 75 лет были рандомизированы следующим образом (двенадцать 6-недельных циклов): (1) МР (мелфалан 0,25 мг/кг/день и преднизолон 2 мг/кг/день в дни 1-4), (2) МРТ (МР плюс талидомид в суточной дозе 100-200 мг ежедневно). Комбинация МРТ характеризовалась улучшением БПВ и ОВ, при этом увеличивалась частота гематологической токсичности и нейропатии. В исследовании GIMEMA больные были рандомизированы на 2 группы: стандартная комбинация МР в течение 6 месяцев или МР/талидомид (6 месяцев) с последующим продолжением монотерапии талидомидом. При режиме МРТ ОЧО была существенно выше по сравнению с МР, которая транслировалась в улучшенную БПВ; первоначально отмеченные преимущества в плане ОВ не были подтверждены при оценке результатов длительного наблюдения [55]. В исследовании NOVON-49 больные старше 75 лет были рандомизированы в две группы: 8 циклов МР (мелфалан 0,25 мг/кг/день и преднизолон 2 мг/кг/день в дни 1-4, каждые 4 недели) или МРТ (МР плюс талидомид в суточной дозе 200 мг ежедневно). Двухлетняя БПВ была выше в группе МРТ (33% против 21%), ОВ также оказалась лучше (40 мес. против 31 мес., $p < 0,05$). В исследовании Nordic пациенты (n=357) были рандомизированы на две группы: МР (мелфалан в суточной дозе 0,25 мг/кг и преднизолон 100 мг в сутки, в дни 1-4, каждые 6 недель) или МРТ (МР плюс талидомид в суточной дозе 200-400 мг). Лечение продолжалось до достижения фазы плато, талидомид пациенты принимали до развития рецидива. Несмотря на увеличение частоты достижения ПО и ЧО в группе МРТ, данная комбинация не сопровождалась каким-либо улучшением ОВ и БПВ в сравнении с пациентами группы МР [2, 3].

1.7.4.2 Мелфалан, преднизон и леналидомид (MPR)

В трех исследованиях 3 фазы проведен сравнительный анализ комбинации мелфалан/преднизон/леналидомид в трех параллельных группах пациентов [56]: МР против МР+леналидомид (MPR) против MPR с поддержкой леналидомидом (MPR-R). В данном рандомизированном исследовании пациенты (n=459) получали режим МР (мелфалан 0,18 мг/кг/день и преднизолон 2 мг/кг/день в дни 1-4, на протяжении девяти 4-недельных циклов), MPR (девять 4-недельных циклов МР плюс леналидомид в суточной дозе 10 мг, в дни 1-21) или девять циклов MPR с поддержкой леналидомидом (10 мг в день, в дни 1-21,

4-недельного цикла). В то время как добавление леналидомида к МР сопровождалось увеличением ОЧО и ОВ, поддерживающая терапия леналидомидом не оказала влияния на ОВ между параллельными группами пациентов. Токсичность была существенно выше в группах пациентов, получавших леналидомид.

1.7.4.3 Мелфалан, преднизон и бортезомиб (VMP)

В исследовании VISTA[57] оценивалась эффективность комбинаций МР и МР плюс бортезомиб (VMP); пациенты получали девять 6-недельных циклов мелфалана (9 мг/м^2) и преднизона (60 мг/м^2) в дни 1-4 либо в варианте МР, либо в комбинации с бортезомибом (1.3 мг/м^2) в дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32 (циклы 1-4) и в дни 1, 8, 22 и 20 (циклы 5-9). Медиана БПВ составила 24 мес. в группе VMP и 17 месяцев в группе МР, 3-летняя выживаемость также оказалась выше в группе VMP по сравнению с МР (68% и 54%, соответственно) [58]. Частота нежелательных явлений 3-4 степени чаще отмечалась в группе VMP (46% и 36%).

В последующих исследованиях изучалось влияние добавления талидомида (VMPT) к комбинации VMP при продолжении или отсутствии длительной поддерживающей терапии. Palumbo et al. рандомизировали больных в следующие группы: девять 5-недельных циклов VMP или девять 5-недельных циклов VMPT с поддерживающей терапией талидомидом в сочетании с бортезомибом (каждые 2 недели). В то время как ОЧО и БПВ были выше при использовании 4-компонентной программы, ОВ оказалась сходной. Частота токсических проявлений была значительно выше в группе пациентов, получавших VMPT с преобладанием нейтропении, осложнений со стороны сердца и эпизодов тромбоэмболий. В период проведения данного исследования режим введения бортезомиба был изменен с 2-кратного в течение недели на еженедельный, что позволило сравнить данные подходы. Было установлено, что кумулятивная доза бортезомиба оказалась сходной при обоих подходах, при этом отмечено существенное уменьшение частоты сенсорной периферической нейропатии тяжелой степени (с 16% до 3%). Результатом исследования стало все более частое использование еженедельного введения бортезомиба, как части различных режимов комбинированной терапии.

1.7.5 Консолидация и поддерживающая терапия

В то время как основными целями первичной терапии являются достижение быстрого контроля заболевания, купирование ассоциированных с активной фазой заболевания осложнений и подготовка больного к аутотрансплантации при потенциальной возможности ее выполнения, консолидация, по определению, предназначена для усиления терапевтического эффекта, достигнутого при проведении первичной терапии. Несмотря на то об-

стоятельство, что применительно к миеломе концепция консолидирующего лечения определена недостаточно четко в сравнении с таковой для других злокачественных заболеваний системы крови, в частности, острых лейкозов, основные ее цели сходны. В качестве консолидирующего лечения при миеломе использовались различные подходы. Традиционно, больные, которым планируется проведение АТГСК, получали индукционную терапию в течение 4-6 месяцев с использованием одного из режимов первичной терапии с последующим выполнением АТГСК, в то время как для пациентов, которым проведение АТГСК не планировалось по тем или иным причинам, первичная терапия миеломы проводилась в объеме 12-18 циклов [3].

В целом ряде исследований было продемонстрировано преимущество проведения АТГСК в виде улучшения ОВ. Использование АТГСК в качестве части индукционной терапии позволило существенно увеличить глубину достигнутого ранее ответа, что обеспечило улучшение БПВ и ОВ. Основываясь на результатах ряда исследований 3 фазы, АТГСК была признана стандартным методом лечения молодых пациентов, которым может быть проведена ВДХТ с АТГСК. В последующих исследованиях изучалась концепция проведения тандемной (двойной) трансплантации в сравнении с одиночной АТГСК; была продемонстрирована целесообразность использования тандемной стратегии в определенной группе пациентов, у которых не был достигнут глубокий ответ (ОХЧО и более) в результате проведения первой трансплантации.

Отличия между различными фазами лечения (индукция, консолидация и поддержка) становятся все менее очевидными в течение последнего десятилетия, благодаря использованию высоко эффективных индукционных режимов, включающих новые препараты, и более широкому применению поддерживающей терапии в посттрансплантационном периоде. До внедрения в практику новых препаратов традиционные индукционные режимы (преимущественно, включающие использование стероидов) обеспечивали общую частоту ответа в пределах 40-60%, при этом частота ПО не превышала 10%; использование АТГСК увеличило эти показатели до 90% и 30%, соответственно. Однако новые режимы, особенно включающие ИМ в комбинации с ИП, обеспечили увеличение частоты достижения ответа исключительно в контексте использования ВДХТ. Основываясь на данном заключении, АТГСК все чаще применяется в качестве «спасительной» терапии при рецидиве заболевания после проведения первичной комбинированной терапии, включающей новые препараты. Таким пациентам, составляющим все более обширную группу больных ММ, первичная терапия проводится в течение длительного периода времени, обеспечивая уровень ответа, сопоставимый с таковым при использовании подхода с АТГСК с последующей поддерживающей терапией или же без нее. Доступные литературные данные

свидетельствуют о том, что такой подход не оказывает негативного влияния на общую выживаемость больных и позволяет изменить акцент при оценке роли АТГСК: с «консолидирующей терапии» (для пациентов, у которых может быть применен данный вид лечения), на «иной режим терапии» для почти половины пациентов с ММ, предпочитающих отсроченное применение АТГСК. Наряду с этим, недавние исследования продемонстрировали преимущества в отношении выживаемости при использовании новых препаратов в качестве поддерживающей терапии после проведения АТГСК, тем самым еще существеннее нивелируя различия между этими двумя фазами лечения. Аргументы «за и против» проведения поддерживающей терапии после АТГСК обсуждаются чрезвычайно широко. И, наконец, длительное использование поддерживающей терапии в различных клинических ситуациях: (1) после проведения АТГСК, (2) в группе больных, не подвергавшихся ВДХТ, но получавших режимы терапии, включавшие новые препараты (включая пациентов, с потенциальной возможностью проведения АТГСК и без таковой), привело к дальнейшему сближению различных терапевтических подходов для всех больных ММ на современном этапе[4].

1.7.6 Сопроводительная терапия

Совершенствование сопроводительной терапии при ММ способствовало в значительной степени и улучшению прогноза. Важно акцентировать внимание на некоторых принципиальных аспектах при проведении сопроводительного лечения у больных с ММ. Наиболее важным представляется заключение, основанное на результатах рандомизированных исследований, свидетельствующее о несомненных преимуществах использования бисфосфонатов не только с целью уменьшения риска развития тех или иных осложнений со стороны костей скелета, но и об улучшении ОВ больных ММ. В настоящее время совершенно очевидно, что больные ММ должны получать бисфосфонат с момента верификация диагноза вне зависимости от наличия признаков поражения костной системы. Используемая в настоящее время «агрессивная» стратегия лечения больных ММ обеспечила улучшение/восстановление функции почек в короткие сроки после инициации терапии, тем самым также улучшив прогноз. Наконец, агрессивное лечение инфекционных осложнений в ранние сроки после установления диагноза, вероятно, тоже способствует улучшению прогноза; однако, в рандомизированных исследованиях польза профилактического применения антибиотиков не была продемонстрирована [3, 4].

1.7.7 Современные противоречия и критические вопросы

В отношении целей терапии, особенно в контексте первичной терапии ММ, наиболее существенным представляется вопрос о длительности лечения и целевом уровне глу-

бины ответа. В то время, как основная цель, а именно достижение максимальной выживаемости больных ММ не вызывает сомнений, оптимальный путь ее достижения остается широко дискутируемым на основании на данных небольшого количества рандомизированных КИ и разнообразных, часто противоречивых, мнениях «экспертов».

Ценность использования стратегии «продленной терапии» (поддержка или пролонгация первичного лечения), продемонстрированная в недавних КИ, объясняет актуальность вопроса об оптимальной длительности первичной терапии ММ. До недавнего времени считалось, что использование терапии ограниченной длительности с применением новых препаратов в комбинированных режимах индукции с последующей АТГСК у молодых больных и ограниченным использованием мелфалан-содержащих программ, представляется достаточным для данной категории пациентов. Данный подход был обусловлен, прежде всего, результатами, наблюдаемыми при длительном использовании программ лечения с включением мелфалана, при которых выявлена ассоциация с его (мелфалана) лейкозогенным потенциалом и ухудшением качества жизни больных в результате развития, связанных с лечением, нежелательных явлений. С появлением новых вариантов терапии данные обстоятельства были в значительной степени нивелированы, что позволило продолжать лечение пациентов в рамках текущих клинических исследований в течение длительного периода времени, вплоть до прогрессирования болезни. В клинике Mayo, при проведении второй фазы исследования леналидомида у пациентов с ВВММ было показано, что тактика длительного использования леналидомида с планированием проведения АТГСК при развитии рецидива заболевания позволила в конечном счете увеличить глубину ответа (ОХЧО и более) к 12-18 мес. терапии до 67%. Аргументом в пользу продолжения терапии вплоть до прогрессии является мнение, что прекращение лечения может привести к повторному появлению трудно контролируемой болезни. В то же время, продолжение терапии с использованием новых препаратов может сопровождаться как развитием трудно прогнозируемых разнообразных нежелательных эффектов, так и опасностью селекции резистентного опухолевого клона. К сожалению, доказательств в пользу использования пролонгированной терапии в сравнении с тактикой ее возобновления, основанной на активности болезни, пока не получено [2-4].

Другой важной составляющей в структуре формирования основных целей лечения является определение оптимального уровня глубины ответа. Очевидно, что новые многокомпонентные лекарственные комбинации способны обеспечить беспрецедентную частоту достижения ОХЧО и ПО, что продемонстрировано в недавних клинических исследованиях. Доступные литературные данные свидетельствуют об улучшении прогноза при достижении ПО, однако их следует анализировать в следующем контексте: как, в действи-

тельности, определен ПО и насколько возможно выявление связи между частотой достижения ПО и прогнозом длительности выживаемости. В настоящее время определение ПО отражает лишь существенное уменьшение опухолевой нагрузки, что очевидно на основании выявления прогностически неблагоприятной группы пациентов при выявлении минимальной остаточной болезни (МОБ). Однако доступные данные не позволяют нам утверждать, является ли улучшение прогноза следствием биологии болезни, позволяющей пациенту достичь ПО, или же более существенное влияние на вероятность достижения ПО оказывает выбранный вариант лечения. В прошлом тактика с использованием метода АТГСК обеспечила увеличение частоты достижения ПО и улучшение выживаемости и среди больных, ПО ассоциировался с улучшением выживаемости, отражая влияние биологических свойств опухоли. Аналогично, у больных с предшествующей МГНГ, а также у тех больных, у которых выявлена экспрессия MGUS-like гена (гена подобного выявляемому при МГНГ), меньше вероятность достижения ПО при использовании интенсивного подхода (индукция, консолидация, АТГСК, поддерживающее лечение) и при этом отсутствует негативное влияние на прогноз. В противоположность этому, больные, которые как представляется извлекают максимальную пользу, достигая ПО при использовании интенсивной стратегии, являются пациентами высокого риска на основании изучения профиля экспрессии генов. Вероятно, что у значительной части больных ММ имеется «более индолентный» тип заболевания, при котором достижение ПО может быть трудной задачей при использовании любых доступных на сегодняшний день вариантов лечения и попытка достижения конечной цели может привести к развитию неоправданной токсичности, в то время как больные с более агрессивным вариантом течения заболевания требуют использования интенсивного подхода, обеспечивающего максимальную эрадикацию патологического клона, профилактику раннего рецидива и развитие резистентности.

Таким образом, на основании литературных и собственных данных, нами предложены методически обоснованные подходы к диагностике множественной миеломы, стратификации пациентов по группам риска в соответствии с составными системами и выявленными генетическими нарушениями, определение терапевтического подхода с включением в лечебные программы инновационных лекарственных средств и основанного на возможности осуществления трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также необходимости проведения консолидирующей и/или поддерживающей терапии после всесторонней оценки глубины полученного терапевтического ответа, в том числе минимальной остаточной болезни.

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Current therapy for multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Gertz, R.A. Kyle, et al. // Mayo Clin Proc. – 2002. – Vol. 77, N 8. – P. 813-822.
- [2] Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – №1. – С.3-24.
- [3] Гематология: Национальное руководство / Т. А. Агеева, Н. В. Архипова, В.В. Байков и др. – М., 2015. – С. 550-580.
- [4] Gertz M.A. Multiple Myeloma. Diagnosis and Treatment. – New York: Springer, 2014. – 311 p.
- [5] Kyle R.A, Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 3-9.
- [6] Гематология: Новейший справочник / Подобщ. ред. К.М. Абдулкадырова. – СПб.: Изд-во Сова, 2004. – 928 с.
- [7] Клиническая гематология: Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 488 с.
- [8] Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом – СПб.: КОСТА, 2006. – 208 с.
- [9] Wu D., Wood B.L., Fromm J. Flow cytometry for non-Hodgkin and classical Hodgkin lymphoma // Methods Mol Biol. – 2013. – Vol. 971. – P. 27-47.
- [10] Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R.A. Kyle, M.A. Gertz, T.E. Witzing, et al. // Mayo Clin Proc. – 2003. – Vol. 78, N 1. – P. 21-33.
- [11] Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease / R.L. Heilman, J.A. Velosa, K.E. Holley, et al. // Am J Kidney Dis. – 1992. – Vol. 20, N 1. – P. 34-41.

- [12] Annesley T.M., Burritt M.F., Kyle R.A. Artifacts of hypercalcemia in multiple myeloma // *Mayo Clin Proc.* – 1982. – Vol. 57, N 9. – P. 572-575.
- [13] POEMS syndrome: definitions and long-term outcome / A. Dispenzieri, R.A. Kyle, M.Q. Lacy, et al. // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N 7. – P. 2496-2506.
- [14] Kyle R.A., Maldonado J.E., Bayrd E.D. Plasma cells leukemia. Report on 17 cases // *Arch Intern Med.* – 1974. – Vol. 133, N 5. – P. 813-818.
- [15] Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice / L.A. Katzmann, R.S. Abraham, A. Dispenzieri, et al. // *Clin Chem.* – 2005. – Vol. 51, N 5. – P. 878-81.
- [16] Larson D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. Prevalence and monitoring of oligosecretory // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, N 6. – P. 580-581.
- [17] International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review / R. Fonseca, P.L. Bergsagel, J. Drach, et al. // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23, N 12. – P. 2210-2221.
- [18] Shaffer L.G. ISCN: 2009: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. *Birth Defects: Orig. Articl. Ser.*, 2009.
- [19] Shaffer L.G. ISCN: 2009: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. *Birth Defects: Orig. Articl. Ser.*, 2009.
- [20] Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome) / M.Q. Lacy, M.A. Gertz, C.A. Hanson, et al. // *Am J Hematol.* – 1997. – Vol. 56, N 4. – P. 288-293.
- [21] Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications / R. Walker, B. Barlogie, J. Haessler, et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 9. – P. 1121-1128.
- [22] Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma / M.A. Bredella, L. Steinbach, G. Caputo, et al. // *Am J Roentgenol.* – 2005. – Vol. 184, N 4. – P. 1199-1204.
- [23] Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 / M. Dimopoulos, R. Kyle, J.R. Femand, et al. // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, N 18. – P. 4701-4705.
- [24] Kyle R.A. Sequence of testing for monoclonal gammopathies // *Arch Pathol Lab Med.* – 1999. – Vol. 123, N 2. – P. 114-118.
- [25] International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders / A. Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini, et al. // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 215-224.

- [26] Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation / S.V. Rajkumar, R. Fonseca, A. Dispenzieri, et al. // *Am J Hematol.* – 2001. – Vol. 68, N 4. – P. 269-275.
- [27] Avet-Loiseau H. Role of genetic in prognostication in myeloma // *Best Pract Res ClinHaematol.* – 2007. – Vol. 20, N 4. – P. 625-635.
- [28] Kyle R.A., Child J.A., Anderson K. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol. 121, N 5. – P. 749-757.
- [29] Rajkumar S.V., Larson D., Kyle R.A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365, N 5. – P. 474-475.
- [30] Kyle R.A., Bayrd E.D. “Primary” systemic amyloidosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases // *Arch Intern Med.* – 1961. – Vol. 107. – P. 344-353.
- [31] Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer.* – 1975. – Vol. 36. – P. 842-854.
- [32] Improvement of Durie & Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: a multivariate regression analysis of 163 untreated patients / M. Cavo, P. Galieni, M. Grimaldi, et al. // *Eur J Haematol Suppl.* – 1989. – Vol. 51. – P. 99-104.
- [33] Medical Research Council’s Working Party on Leukemia in Adults. Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. Medical Research Council’ Working Party on Leukemia in Adults / J. Cuzick, D.A.G. Galton, R. Peto et al. // *Br J Cancer.* – 1980. – Vol. 42. – P. 831-840.
- [34] A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters / J. Blade, C. Rozman, F. Cervantes, et al. // *Br J Haematol.* – 1989. – Vol. 72. – P. 507-511.
- [35] Staging system for multiple myeloma: a comparison / W. Gassmann, H. Pralle, T. Haferlach, et al. // *Br J Haematol.* – 1985. – Vol. 59. – P. 703-711.
- [36] Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal / R. Bataille, D.G. Durie, J. Grenier, et al. // *J Clin Oncol.* – 1986. – Vol. 4. – P. 80-87.
- [37] International staging system for multiple myeloma / P.R. Greipp, J. San Miguel, B.G. Durie, et al. // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 3412-3420.
- [38] Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant / P.N. Hari, M.J. Zhang, V. Roy, et al. // *Leukemia.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1528-1534.

- [39] Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics / S. Kumar, R. Fonseca, P.R. Ketterling, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.; 119, N 9. – P. 2100-2105.
- [40] Bergsagel P.L., Kuehl W.M. Chromosome translocation in multiple myeloma // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20, N 40. – P. 5611-5622.
- [41] Bergsagel P.L., Kuehl W.M. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma // *J Clin Oncol*. – 2005. – Vol. 23, N 26. – P. 6333-6338.
- [42] Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients / A. Broyl, D. Hose, H. Lokhorst, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, N 14. – P. 2543-2553.
- [43] Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13 / H. Avet-Loiseau, A. Daviet, S. Sauner, et al. // *Br J Haematol*. – 2000. – Vol. 111, N 4. – P. 1116-1117.
- [44] Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma / L. Chiecchio, R.K. Protheroe, A. H. Ibrahim, et al. // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, N 9. – P. 1610-1617.
- [45] Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines / S. K. Kumar, J.R. Mikhael, F.K. Buadi, et al. // *Mayo Clin Proc*. – 2009. – Vol. 4, N 12. – P. 1095-1110.
- [46] Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials / P. Moreau, F. Attal, F. Garban, et al. // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21, N 9. – P. 2020-2024.
- [47] Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project / H. Avet-Loiseau, B. G. Durie, M. Cavo, et al. // *Leukemia*. – 2013. – Vol. 27, N 3. – P. 711-717.
- [48] A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis for patients treated in the MRC Myeloma IX trial / K.D. Boyd, F.M. Ross, L. Chiecchio, et al. // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26, N 2. – P. 349-355.
- [49] Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma / S.V. Rajkumar, S.R. Hayman, M.Q. Lacy, et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 13. – P. 4050-4053.
- [50] Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma / S. Jagannath, B.G. Durie, J. Wolf, et al. // *Br J Haematol*. – 2005. – Vol. 129, N 6. – P. 776-783.

[51] Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma / S. Kumar, I. Flinn, P.G. Richardson, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, N 19. – P. 4375 – 4382.

[52] Combination chemotherapy for multiple myeloma / R. Alexanian, J. Donnet, E. Gehan, et al. // *Cancer*. – 1972. – Vol. 30, N 2. – P. 382-389.

[53] Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantations in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial / T. Facon, J.Y. Mary, C. Hulin, et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9594. – P. 1209-1218.

[54] Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial / C. Hulin, T. Facon, P. Rodon, et al. // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27, N 22. – P. 3664-3670.

[55] Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized, controlled trial / A. Palumbo, S. Bringhen, T. Caravita, et al. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, N 9513. – P. 825-831.

[56] Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment for multiple myeloma / J.F. San Miguel, R. Schlag, N.K. Khuageva, et al. // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, N 9. – P. 906-917.

[57] Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma / A. Plumbo, R. Hajek, M. Delforge, et al. // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, N 19. – P. 1759-1769.

[58] Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment for multiple myeloma / J.F. San Miguel, R. Schlag, N.K. Khuageva, et al. // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, N 9. – P. 906-917.