

Материалы 14-го конгресса Европейской гематологической ассоциации — ЕНА (Берлин, июнь 2009 г.)

В настоящее время Европейская гематологическая ассоциация насчитывает 3200 членов из 100 стран мира.

В этом году на конгресс было прислано более 2000 абстрактов и прочитаны 54 лекции, касающиеся наиболее актуальных вопросов гематологии.

Ниже мы публикуем короткую информацию по основным и наиболее значимым онкогематологическим проблемам, обсуждавшимся на заседаниях конгресса.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила М.А. Волкова

Острые лимфобластные лейкозы

Одно из важнейших направлений исследований при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) в последние годы — изучение генетических изменений, лежащих в основе лейкемогенеза, поскольку знание этих изменений необходимо для разработки таргетной терапии. В настоящее время с помощью экспериментальных моделей установлено, что часть хромосомных aberrаций, связанных с определенными прогностическими группами при ОЛЛ, появляется задолго до развития заболевания, доказывая тем самым, что при всей важности указанных изменений для «запуска» лейкемогенеза необходимы добавочные генетические или эпигенетические нарушения.

Известно, что в отличие от солидных опухолей при ОЛЛ редко обнаруживаются несбалансированные транслокации. Характерные для ОЛЛ реципрокные транслокации вовлекают гены, являющиеся опухолевыми супрессорами, регуляторами апоптоза, стероидными рецепторами или лимфоидными сигнальными молекулами.

При ОЛЛ, связанных с реаранжировкой гена *MLL* *t(v;11q23)*, обнаруживается менее одного добавочного изменения на один случай лейкоза. Это показывает, что для развития вариан-

тов лейкоза с вовлечением гена *MLL* нужно небольшое количество добавочных генетических изменений. В то же время при В-ОЛЛ, ассоциированных с вовлечением генов *BCR-ABL1 t(9;22) (q34;q11.2)* и *ETV6-RUNX1 t(12;21) (p13;q22)*, наблюдается более 6 добавочных aberrаций на каждый случай лейкоза, что свидетельствует об абсолютной необходимости добавочных изменений для развития этих вариантов ОЛЛ.

Более чем в 40 % ОЛЛ из В-предшественников отмечается вовлечение генов, регулирующих развитие В-лимфоцитов. Чаще всего это транскрипционные факторы, необходимые для дифференцировки В-лимфоцитов.

Известно, что гиподиплоидия является неблагоприятным прогностическим фактором при В-ОЛЛ. Недавно в лаборатории St. Jude Children Research Hospital (Мемфис, США) на большой группе больных было показано, что чем более выражена гиподиплоидия, тем хуже прогноз. В этой же лаборатории было установлено, что все гиподиплоидные случаи лейкозов у детей имеют делецию гена *PAX5*, локализованного в районе 9p13 и являющегося одним из ключевых транскрипционных факторов, кодирующих развитие ранних предшественников В-лимфоцитов, нервной и тестикулярной тканей.

При Rh-позитивном ОЛЛ почти всегда обнаруживается делеция другого гена — *IKZF-1 (IKAROS)*, локализованного в районе 7p12 и участвующего в регуляции В- и Т-клеточной дифференцировки. Делеция гена *IKAROS* встречается и при других вариантах ОЛЛ, всегда ассоциируясь с плохим прогнозом. При хроническом миелолейкозе делеция гена *IKAROS* никогда не встречается в хронической фазе заболевания и при миелоидном бластном кризе, но очень часто обнаруживается при лимфоидном бластном кризе, что подтверждает роль этого гена в лимфогенезе.

При длительном изучении в St. Jude Children Research Hospital когорты детей с ОЛЛ, включавшей 221 пациента, было зафиксировано 73,4 % рецидивов в течение 5 лет наблюдения у больных с мутациями гена *IKAROS* и только 25 % у пациентов без изменений этого гена. Показано, что мутации этого гена связаны с высокой частотой минимальной резидуальной болезни после терапии.

При повторных исследованиях генома больных ОЛЛ детей с помощью полимеразной цепной реакции выявлено, что у многих пациентов в момент установления диагноза было несколько лейкозных клонов, причем в большинстве случаев присутствовал и тот клон, который оказывался доминирующим

при рецидиве, но из-за его малой величины не мог быть обнаружен с помощью микрочипов.

Известно, что реаранжировка 11q23 определяется более чем у 70 % больных ОЛЛ и ОМЛ (острый миелобластный лейкоз) детей в возрасте до 1 года. При ОЛЛ эта реаранжировка чаще всего связана с t(4;11), при ОМЛ — с t(9;11). Дети с абберацией 11q23 имеют длительную (более чем 5-летнюю) выживаемость только в 50 % случаев, в то время как при других транслокациях этот показатель у детей превышает 80 %.

В последние годы уделяется большое внимание изучению особенностей острых лейкозов у детей с синдромом Дауна. На 14-м конгрессе ЕНА особенностям биологии и подходам к лечению таких лейкозов была посвящена отдельная лекция.

Практически у всех детей с синдромом Дауна и ОМЛ имеется приобретенная мутация гена мегакариоцитарного транскрипционного фактора GATA1. В то же время ОЛЛ при синдроме Дауна более гетерогенен. Известно, что частота ОЛЛ у детей с этим синдромом в 10–20 раз выше, чем у остальных. В большинстве многоцентровых исследований детского ОЛЛ от 1 до 3 % случаев приходится на долю детей с синдромом Дауна.

Как правило, это лейкоз из клеток В-предшественников, Т-клеточных и более зрелых В-ОЛЛ при синдроме Дауна не встречается. Помимо трисомии 21, характерной для синдрома Дауна, наиболее часто при ОЛЛ у детей с этим синдромом встречается добавочная X-хромосома, обнаруживаемая у 50 % больных. Комбинация трисомии 21 и добавочной X-хромосомы в качестве единственной хромосомной абберации практически уникальна и характерна только для сочетания ОЛЛ с синдромом Дауна. Второй частой хромосомной абберацией, встречающейся у $\frac{1}{3}$ больных, является t(8;14). У 20 % больных ОЛЛ с синдромом Дауна обнаруживается мутация гена Jak2-киназы. В отличие от Rh-негативных миелолипролиферативных заболеваний, для которых характерна мутация V617F, при ОЛЛ у больных с синдромом Дауна обнаруживается мутация R683, вовлекающая аргинин и какую-нибудь другую аминокислоту. Так же как мутация V617F, мутация R683 приводит к активации Jak/STAT-сигнального пути, результатом чего является пролиферация лимфоцитов, независимая от ростовых факторов.

Результаты терапии ОЛЛ у детей с синдромом Дауна значительно хуже таковых в общей детской популяции с

ОЛЛ: при терапии по протоколам, применяемым для лечения детей из группы стандартного риска, 10-летняя бессобытийная выживаемость составляет 56 %, в то время как в общей популяции она достигает 74 % ($p < 0,001$). При лечении детей с ОЛЛ и синдромом Дауна по протоколам для ОЛЛ высокого риска результаты приближаются к таковым у детей без синдрома Дауна.

В докладах, касающихся лечения ОЛЛ, заслуживают интереса работы, посвященные применению ингибиторов тирозинкиназ. Продолжают привлекать внимание результаты терапии пожилых больных с Rh-позитивным ОЛЛ. В многоцентровом исследовании из Франции 30 больных Rh-позитивным ОЛЛ старше 55 лет лечились по протоколу, включавшему префазу терапии кортикостероидами, индукционную химиотерапию, фазу консолидации иматинибом и кортикостероидами и 10 блоков поддерживающей терапии, в т.ч. два 2-месячных блока терапии иматинибом. Всего лечение продолжалось 2 года, за это время иматиниб назначался в течение 6 мес. У 27 из 30 больных были получены полные ремиссии. Медиана продолжительности жизни составила 25 мес., что достоверно больше ($p = 0,005$) продолжительности жизни пожилых больных в эру до появления ингибиторов тирозинкиназ. В настоящее время 20 % пожилых больных с этим, ранее наиболее неблагоприятным вариантом ОЛЛ живут более 3 лет. Эти данные подтверждены в многоцентровом международном исследовании. 30 больных Rh-позитивным ОЛЛ, у 88 % которых наряду с Rh были комплексные хромосомные абберации, с медианой возраста 71 год получили лечение, в котором наряду с обычной химиотерапией ОЛЛ на всех этапах (индукция, консолидация и поддерживающая терапия) назначался дазатиниб (по 140 мг в день в период индукции, по 100 мг в день в периоды консолидации и поддерживающей терапии). Лишь один пациент умер во время индукционной терапии, у остальных 29 (96,6 %) достигнута полная гематологическая ремиссия, у 33 % — полная молекулярная ремиссия. Количество молекулярных ремиссий продолжало увеличиваться во время поддерживающей терапии. Через 2–11 мес. у 8 больных развились рецидивы, у 7 из них была обнаружена мутация T315I, у одного — также неблагоприятная мутация F317L. Все эти пациенты умерли в течение 212 дней после констатации рецидива. В течение периода наблюдения 12,4 мес. медианы общей и безрецидивной выживаемости не были достигнуты.

В международном многоцентровом исследовании применения иматиниба после трансплантации у больных с Rh-позитивным ОЛЛ (40 пациентов) было показано, что ни у кого из 35 больных, получивших трансплантацию в период ремиссии и получавших иматиниб после трансплантации, не было рецидива в течение 1,5 года наблюдения.

Интересное наблюдение опубликовано финскими гематологами. Больной ОЛЛ 40 лет получил два курса индукционной терапии без эффекта. Цитогенетический анализ показал, что бластные клетки этого пациента содержали t(1;9), а FISH-анализ, что транслокация произошла между геном *ABL1* и неизвестным геном, локализованным на хромосоме 1q24–25. Вовлечение гена *ABL1* послужило основанием для назначения пациенту дазатиниба по 140 мг в день. Через 2 нед. такого лечения была получена полная гематологическая ремиссия и через 4 нед. — полная цитогенетическая.

Доложены результаты многоцентрового рандомизированного исследования из Германии, оценивающего эффективность применения ритуксимаба у CD20+ Rh-негативных больных ОЛЛ. Всего в исследование включено 185 пациентов. 117 из них наряду с химиотерапией получали ритуксимаб по 375 мг/м² в период индукции, консолидации и поддерживающей терапии, всего 8 введений, остальные — только химиотерапию, идентичную получаемой в первой группе. В обеих группах получено одинаковое количество полных ремиссий и зафиксировано одинаковое количество ранних смертей, но количество и быстрота достижения молекулярных ремиссий были значительно выше в группе получавших ритуксимаб. Расчеты показали, что в группе, получавшей ритуксимаб, предполагаемая 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость должны быть достоверно выше, чем в группе, получавшей такую же терапию, но без ритуксимаба.

Острые миелоидные лейкозы

В последние годы доказано, что при всех вариантах острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) нарушен баланс между воспроизведением стволовых клеток и их дифференцировкой. При ОМЛ всегда имеются мутации генов, важных для воспроизведения нормальных стволовых клеток. Это прежде всего гены группы *HOX*. В нормальном гемопоэзе эти гены всегда экспрессированы в стволовых клетках, их экспрессия снижается по мере созревания клеток. Возможно, мутации именно этих генов играют основную роль в воспроизведе-

нии лейкозных стволовых клеток, с чем связаны рецидивы заболевания.

Среди генов, с которыми связана нормальная дифференцировка клеточных предшественников, важнейшими являются *CEPPA* и *PU.1*. Мутации гена *CEPPA* обнаруживаются у 10 % больных ОМЛ, гена *PU.1* — у 20 %. При современной терапии получены хорошие результаты лечения больных с мутациями этих генов.

В вопросах терапии ОМЛ сейчас не вызывает сомнений важность определения минимальной резидуальной болезни (МРБ), поскольку установлена корреляция между сохранением или исчезновением и временем исчезновения МРБ и длительностью ремиссии. Для определения МРБ используют наличие хромосомных aberrаций, а у больных с их отсутствием — экспрессию некоторых генов с помощью флуориметрических методов. Такими маркерами могут служить гены *FLT3* и *NPM1*, если имеется их мутация. Однако у 30–40 % больных ОМЛ нет мутаций этих генов. В последние годы установлено, что у 85 % больных ОМЛ уровень экспрессии гена опухоли Вильмса (ген *WT1*) по крайней мере на 3 lg (в 1000 раз) выше, чем у здоровых лиц. В настоящее время некоторые клиники, например в Италии, используют определение экспрессии этого гена с помощью полимеразной цепной реакции для контроля МРБ.

Главное направление исследований по терапии ОМЛ в настоящее время — это наиболее точное, учитывающее все известные прогностические факторы определение индивидуального прогноза (группы риска) для каждого пациента.

Известно, что 25–35 % больных ОМЛ нуждаются в двух курсах терапии для достижения полной ремиссии. У этих больных риск рецидива выше, чем у пациентов, у которых ремиссия достигнута после одного курса. Особенно часто не достигается ремиссия после первого курса терапии у лиц пожилого возраста. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов старше 70 лет риск умереть после первого индукционного курса составляет 30–50 %.

Больных до 55 лет, у которых не достигнута полная ремиссия после первого курса, следует рассматривать как кандидатов для аллогенной трансплантации стволовых кровяных клеток. Однако во многих исследованиях остается высокой (15–30 %) смертность, связанная с процедурой

трансплантации, что нередко нивелирует преимущества этого метода терапии. Тем не менее имеющиеся результаты показывают, что у пациентов, относящихся к группам промежуточного и высокого риска, установленного на основании данных цитогенетического исследования, безрецидивная выживаемость после трансплантации достоверно превышает таковую у не получивших трансплантации. В то же время у больных без цитогенетических нарушений и у больных с мутациями нуклеофозмина без одновременной мутации *FLT3*-тирозинкиназы трансплантация не дает преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости.

До настоящего времени нет единого мнения о том, сколько консолидационных курсов терапии необходимо для достижения длительной ремиссии. Известно, однако, что пациенты с вовлечением CBF (core binding factors) имеют два транскрипционных фактора: α и β . Фактор α участвует в транслокации (8;21), β — в транслокации (16;16) и инверсии 16. Оба фактора регулируют развитие гемопоэза, получившие 3–4 курса высоких доз цитозина-арабинозида имеют достоверно более низкий риск рецидива, чем получившие меньшее число таких курсов. У пациентов этой группы после указанных консолидационных курсов в 70–80 % случаев наблюдается многолетняя безрецидивная выживаемость.

Интересное наблюдение сделано в университетской клинике Туниса. На основании исследования и лечения 39 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом авторы пришли к выводу, что частота возникновения и тяжесть ATRA-синдрома коррелировала с массой тела пациентов. У пациентов с индексом массы тела, превышающим 35, что соответствует ожирению II степени, частота этого синдрома и его тяжесть были достоверно выше.

В течение многих лет комбинация цитозина-арабинозида и антрациклинов остается наиболее эффективным методом лечения ОМЛ, однако постоянно ведутся поиски новых подходов к терапии, которые дали бы возможность улучшить имеющиеся результаты. На конгрессе было несколько сообщений о новых препаратах или комбинациях, некоторые из них после окончания клинических испытаний могут войти в лечебный арсенал.

Известно, что мутации *FLT*-тирозинкиназы ухудшают прогноз при ОМЛ.

В сообщении из США были доложены результаты исследования нового ингибитора многих тирозинкиназ — сорафениба (Sorafenib). Из 48 включенных в исследование пациентов с рецидивом ОМЛ 14 имели мутации *FLT*-тирозинкиназы. Терапия включала высокие дозы цитозина-арабинозида (1,5 г/м² в течение 4 дней), стандартные дозы идарубицина (12 мг/м² в течение 3 дней) и сорафениб по 400 мг 2 раза в день. Оценены ко времени доклада данные 45 больных, 14 из них — с мутациями *FLT*-тирозинкиназы. Полные ремиссии получены у 38 (84 %) пациентов, в т. ч. у всех 14 с мутациями *FLT*-тирозинкиназы.

В другом сообщении из США были доложены результаты применения клофарабина в качестве единственного препарата для лечения 116 больных ОМЛ старше 70 лет. Клофарабин назначался по 30 мг/м² в течение 5 дней для индукции и по 20 мг/м² в течение 5 дней (всего 6 циклов) для консолидации. Полные ремиссии получены у 45,5 % пациентов, общая выживаемость для всей группы составила 41 нед., у пациентов с полной ремиссией — 72 нед.

Французская исследовательская группа доложила результаты использования комбинации цитозина-арабинозида, идарубицина и ломустина (CCNU) для лечения больных ОМЛ старше 60 лет. Пациенты были рандомизированы: одна группа (339 человек) получала идарубицин по 8 мг/м² в сутки в течение 5 дней и цитозин-арабинозид по 100 мг/м² в течение 7 дней, вторая (508 человек) — ту же терапию с добавлением ломустина в дозе 10 мг/м² в 1-й день терапии. В первой группе 45 % больных, во второй — 55 % были старше 69 лет ($p = 0,0001$). Несмотря на это, частота полных ремиссий была достоверно выше во второй группе: 67 и 57 % соответственно ($p = 0,002$). Средняя выживаемость также была выше во второй группе: 12,7 и 8,7 мес. соответственно ($p = 0,004$).

Доложены также первые результаты исследования эффективности линтузумаба — антитела к антигену CD33. Препарат хорошо переносился и показал свою эффективность, но это была только I фаза клинических испытаний.

Приходится признать, что в настоящее время нет изменений в терапии ОМЛ, которые позволили бы принципиально улучшить имеющиеся результаты.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили А. Ю. Зарицкий, Е. Г. Ломаиа

В разделе хронического миелолейкоза по-прежнему остается наиболее интересным и важным с практической точки зрения терапия ингибиторами тирозинкиназ. Каких-либо неожиданных результатов на данном конгрессе не отмечено. Кривая выживаемости больных, леченных иматинибом, по-прежнему на очень высоком уровне, а количество неблагоприятных событий (смерть, прогрессия в фазы акселерации и бластного криза) с годами уменьшается. Остались неизменными и данные о равной эффективности (очень высокой) и разной токсичности нилотиниба и дазатиниба в качестве первой и второй линии терапии.

Многообещающий препарат гомохаррингтонин не показал себя в качестве высокоэффективного средства при резистентных формах хронического миелолейкоза, в т. ч. при мутации T315I.

Заслуживает внимания клиническое исследование по отмене гливека (F. Mahon). В исследование включались больные с молекулярной ремиссией в течение 2 лет. Оказалось, что примерно в 50 % случаев рецидивов не было. Это, по-видимому, свидетельствует о возможности полной эрадикации лейкозных клеток при применении ингибиторов тирозинкиназ. Очень частый мониторинг заболевания позволил выявить ранний молекулярный рецидив (в течение первых 6 мес. после отмены иматиниба) у остальных больных. Почти (!) у всех из них удалось получить повторную молекулярную ремиссию после возобновления терапии иматинибом. Это наводит исследователей на мысль, что необходимо у больных с молекулярной ремиссией использовать методы иммунотерапии с целью полной эрадикации стволовых лейкозных

клеток (вакцины, интерферон). Важно понимать, что отмена иматиниба может проводиться только в рамках строго очерченного клинического исследования, при возможности регулярного молекулярного исследования и незамедлительного предоставления всех возможных методов лечения в случае рецидива болезни.

Важным аспектом конгресса был пересмотр критериев эффективности терапии (критерии European Leukemia Net, ELN). Группа исследователей (M. Vuccarani, R. Hehlmann и др.), подготовившая рекомендации 2006 г., предложила внести в них изменения. Основные из них сводятся к тому, что эффективностью лечения (оптимальный ответ) следует считать достижение цитогенетического ответа менее 65 % Ph+ клеток к 3 мес. терапии гливеком. Не выявлено какой-либо значимости патологии хромосомы 9, поэтому данный признак исключен из факторов, требующих особого внимания. Существенным представляется включение факторов эффективности второй линии терапии. Так, оптимальным ответом на терапию ингибиторами второй линии следует считать достижение большого и полного цитогенетического ответов к 3 и 6 мес. соответственно. Высказывались и другие соображения — прогнозирование эффективности второй линии в зависимости от результатов лечения иматинибом (J. Goldman). В любом случае авторы подчеркивали, что их критерии носят рекомендательный характер.

Представляется, что раннее реагирование на отсутствие оптимального ответа повышением доз гливека или сменой терапии является весьма прогрессивным.

Высокую эффективность раннего использования аллогенной транс-

плантации гемопоэтических стволовых клеток отметила исследовательская группа из Германии (R. Hehlmann).

Много внимания было уделено и лабораторным исследованиям. S. Soverini продемонстрировала, что с использованием высокоразрешающих методов исследования можно выявить мутации у многих больных ХМЛ и Ph+ ОЛЛ до начала терапии иматинибом. Кроме того, развитие резистентности сопровождалось появлением новых мутаций. Это свидетельствует о важной научной значимости исследования мутаций, по-видимому, как проявления нестабильности генома. Однако с практической точки зрения не представляется важным широкое исследование больных для выбора терапии.

F. Mahon в очередной раз привел данные о разной эффективности терапии у больных с неодинаковой концентрацией гливека в крови. Отношение к практической значимости данного теста более чем критическое.

К сожалению, не так много было представлено исследований, посвященных биологии заболевания. В докладе на пленарном заседании были доложены наиболее интересные данные, полученные в последние годы. Оказалось, что лейкозные стволовые клетки, составляющие основу минимальной остаточной болезни при хроническом миелолейкозе, чувствительны к иматинибу. Однако для их выживания и функционирования в состоянии покоя принципиален не ген *bcr-abl*, а ген β -катенина. Это еще раз показывает, что для эрадикации лейкозных клеток нужно использовать принципиально новые подходы (иммунотерапии?), а не просто увеличивать активность новых и новых ингибиторов тирозинкиназ.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила М. А. Волкова

В последние годы изучение патогенеза и внедрение протоколов современного лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) стало одной из ключевых проблем в гематологии. Важнейшим вопросом исследования В-клеточных опухолей является выяснение того, из какого нормального

клеточного пула происходит конкретная опухоль. Определение этого пула — первый шаг в изучении патогенеза данной опухоли. В течение 1990-х годов было установлено, что почти все типы лимфом имеют гипермутации генов переменных регионов иммуноглобулинов. Это привело к пониманию того,

что реакции герминального центра и те изменения, которым лимфоциты там подвергаются, играют ключевую роль в генезе В-клеточных опухолей.

В большинстве известных лимфом (фолликулярная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома) клетки, состав-

ляющие морфологический субстрат опухоли, имеют признаки соматических гипермутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Только два вида В-клеточных опухолей имеют как вариант с признаками мутаций генов иммуноглобулинов, так и вариант без таковых. Это лимфома мантийной зоны, которая в 80 % случаев имеет морфологическим субстратом лимфоциты без признаков соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов, и ХЛЛ, при котором примерно в 50 % случаев морфологический субстрат опухоли составляют лимфоциты, не имеющие соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов, и в 50 % случаев — лимфоциты с мутациями этих генов. Это обстоятельство, казалось бы, позволяет считать, что разные виды ХЛЛ происходят из разных популяций нормальных клеток, однако в последние годы получены доказательства того, что это не так. Изучение профиля экспрессии генов при ХЛЛ показало, что все случаи имеют практически одинаковый профиль, независимо от наличия или отсутствия гипермутаций генов иммуноглобулинов, так же как и от экспрессии молекул, являющихся прогностическими маркерами при ХЛЛ.

Более того, в последние годы установлено, что лимфоциты больных ХЛЛ — не родственников часто имеют идентичные В-клеточные рецепторы. Иными словами, ХЛЛ является В-клеточной опухолью, морфологический субстрат которой составляют лимфоциты, экспрессирующие стереотипный В-клеточный рецептор. Это может быть только результатом определенной и практически однотипной антигенной стимуляции. Недавно стало возможным идентифицировать специфические антигены, распознаваемые клеточным рецептором при ХЛЛ, — это антигены, происходящие из клеток организма хозяина, подвергающихся апоптозу, а также некоторые эпитопы, одинаковые с микробными антигенами. Полученные данные позволяют считать, что антигенная стимуляция играет основополагающую роль в развитии ХЛЛ. Это подтверждается тем обстоятельством, что иммунофенотип патологических В-клеток при ХЛЛ не наминает иммунофенотип никаких нормальных В-клеток, а похож на иммунофенотип антиген-активированных В-клеток CD27+.

В 2002 г. были опубликованы данные, показавшие, что среди больных ХЛЛ существует группа (примерно 10 %), лимфоциты которых имеют соматические гипермутации генов

иммуноглобулинов, но несмотря на это, прогноз у этих пациентов плохой. Лимфоциты этих больных всегда содержали гены *IgVH* семейства 3–21, кроме того, в лимфоцитах 50 % этих больных оказался практически одинаковым CDR3 (complementary determining region 3) — участок иммуноглобулинового рецептора В-лимфоцита, определяющий взаимодействие с конкретным антигеном. Это также демонстрирует очень высокую вероятность того, что антигенная стимуляция служит причиной развития ХЛЛ. Недавно были опубликованы данные, показывающие, что и в других группах ХЛЛ (*IgVH* 1–69, *IgVH* 4–39) у более чем 20 % больных имеется одинаковый CDR3. Это также подтверждает предположение о роли определенных антигенов в развитии ХЛЛ.

В настоящее время появляются наблюдения, показывающие, что помимо группы больных с *IgVH* 3–21 плохой прогноз с повышенной частотой трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера) наблюдается в группе ХЛЛ с *IgVH* 4–39 и однотипным CDR3. В доложенных на конгрессе наблюдениях этот риск в группе пациентов с указанными признаками за 5 лет составил 68,7 %.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению при ХЛЛ роли микросателлитов (miR, microRNA) — молекул РНК, которые не кодируют образование белка, а регулируют экспрессию определенных генов. Недавно был сделан анализ miR практически всего генома у больных ХЛЛ, показавший, что имеется по крайней мере 13 miR, специфичных для ХЛЛ, и что сниженная активность miR29c и miR223 связана с плохим прогнозом. На конгрессе доложена работа из Бельгии, в которой было показано, что экспрессия miR29c и miR223 достоверно снижается по мере прогрессирования ХЛЛ от стадии А к В и С и что экспрессия указанных микросателлитов достоверно меньше у больных, имеющих другие прогностически неблагоприятные признаки: неблагоприятные цитогенетические aberrации, высокий уровень β_2 -микроглобулина, липопротеидлипазы, экспрессия Zap-70, высокий уровень экспрессии CD38. У пациентов со сниженной активностью указанных микросателлитов была достоверно ниже общая и безрецидивная выживаемость.

Было констатировано, что в лечении ХЛЛ рационально применять подход, учитывающий прогностические

факторы, прежде всего данные цитогенетического анализа.

На конгрессе была доложена работа из Италии, в которой показано, что больные с делецией 13q имеют особый генный профиль, который выявляется с помощью высокоразрешающей техники с использованием микрочипов.

Один из главных вопросов в настоящее время: нужно ли назначать лечение больным с плохим прогнозом, но находящимся в стадии А и не имеющих признаков прогрессирования? В настоящее время в Германии и Франции начаты рандомизированные исследования, которые должны дать ответ на этот вопрос.

Кажется рациональным не употреблять алкилирующие агенты для лечения больных с изменениями p53 (с делецией 17p). Во многих случаях у больных с делецией 17p имеются мутации гена *TP53* на второй хромосоме 17. Это ведет к тому, что в результате терапии клетки оказываются поврежденными, но не способными подвергнуться апоптозу. Такая ситуация может быть потенциально неблагоприятной.

В настоящее время большими рандомизированными исследованиями подтверждено, что методом выбора в терапии ХЛЛ является схема RFC — комбинация ритуксимаба, флударабина и циклофосфана. Рандомизированное исследование германской исследовательской группы (CLL8), которое включило 800 ранее нелеченных больных ХЛЛ, показало, что полные ремиссии в группе получавших ритуксимаб достигались в 2 раза чаще (27 % при лечении комбинацией флударабина и циклофосфана — схема FC, 52 % — при добавлении к этим препаратам ритуксимаба — схема RFC). В тех случаях, когда флударабин не может быть назначен, например когда он вызывает гемолиз, рационально использовать алкилирующие агенты, прежде всего хлорамбуцил, который может быть применен в сочетании с мабтерой.

Кооперированные исследования, проведенные в Чешской Республике, включившие 107 пациентов, показали, что общий ответ составил 92 %, полные ремиссии достигнуты в 47 % случаев. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 30 мес., медиана общей выживаемости не достигнута.

Исследовательская группа из США доложила результаты рандомизированного исследования эффективности добавления облимержена (Oblimersen) к сочетанию флударабина с циклофосфаном у ранее леченных больных ХЛЛ с рецидивом заболевания. Всего иссле-

дован 241 больной: 120 получали FC в стандартных дозах, 121 — такую же терапию + облимерсен. У пациентов, чувствительных к флударабину, получено наибольшее увеличение эффекта от добавления облимерсена.

Были доложены результаты лечения ХЛЛ с наиболее неблагоприятным прогностическим признаком — делецией 17p — комбинацией алемтузумаба (Кэмпас) и метилпреднизолона. Больные получали кэмпас по 30 мг 3 раза в неделю в течение 16 нед., первые 4 нед. внутривенно, затем подкожно. Метилпреднизолон назначался по 1 г/м² в сутки в течение 5 последовательных дней на протяжении 1, 5, 9 и 13-й недель. Частота полных ремиссий составила 24 % в общей популяции

и 37 % у ранее нелеченных больных. У 3 пациентов достигнута молекулярная ремиссия.

На конгрессе также были доложены результаты международного исследования по использованию алемтузумаба с целью достичь молекулярную ремиссию у пациентов, получивших лечение флударабин-содержащими режимами, у части пациентов — с добавлением ритуксимаба. Алемтузумаб назначался по 30 мг подкожно 3 раза в неделю на протяжении 6–12 нед. В результате такой консолидации у 18 из 24 больных получены молекулярные ремиссии. Однако лечение сопровождалось многими инфекционными осложнениями.

Были сообщены также результаты аллогенной трансплантации стволовых

кроветворных клеток у больных ХЛЛ, по данным регистра EBMT за 10 лет. За это время трансплантация была проведена 374 больным. 5-летняя выживаемость после трансплантации строго коррелировала со статусом до трансплантации: после трансплантации, сделанной в полной ремиссии, она составила 73 %, у больных с частичной ремиссией — 57 % и у больных, получивших трансплантацию при прогрессировании заболевания, — 35 % ($p < 0,00001$).

Несколько докладов было посвящено новым лекарственным средствам, в частности, была продемонстрирована высокая эффективность нового антитела к антигену CD20 — офатумумаба (Ofatumumab).

ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

Подготовил В. А. Доронин

Большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) составляют приблизительно 10–15 % общего количества мононуклеаров периферической крови. Большинство этих лимфоцитов (85 %) представлено CD3-негативными НК-клетками. Цитологическими особенностями БГЛ являются эксцентрично расположенное ядро и обильная цитоплазма, содержащая азурофильные гранулы. Пролиферация БГЛ может быть как поли-, так и моноклональной. Поликлональная пролиферация обычно преходящая и часто наблюдается при различных вирусных инфекциях (например, вызванных вирусом Эпштейна—Барр), солидных опухолях, диффузных заболеваниях соединительной ткани, после спленэктомии. Оligo- или моноклональная пролиферация БГЛ отмечена у пациентов с В-клеточными опухолями, после аллогенной трансплантации костного мозга, на фоне терапии ритуксимабом и как результат глубокого В-клеточного дефицита. В новой классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г. выделяют два варианта лейкоза из БГЛ: Т-клеточный лейкоз из БГЛ (Т-ЛБГЛ) и НК-клеточное хроническое лимфопролиферативное заболевание (НК-ХЛПЗ).

Большинство случаев Т-ЛБГЛ характеризуется экспансией активированных цитотоксических Т-лимфоцитов памяти, имеющих иммунофенотип, представленный Т-клеточным рецептором α/β (ТКР), CD8+, CD4–,

реже фенотип CD4⁺CD8^{-/+dim} и лишь в незначительной части — лимфоцитами γ/δ +

Е. Matutes были представлены современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения Т-ЛБГЛ.

До настоящего времени этиология Т-ЛБГЛ неизвестна. В ряде работ выдвигается предположение о роли хронической антигенной стимуляции как ауто-, так и чужеродными антигенами в качестве первичного онкогенного события. Это приводит к пролиферации цитотоксических клеток памяти, которые в последующем не подвергаются элиминации из-за нарушений в системе апоптоза. На роль хронической антигенной стимуляции в развитии Т-ЛБГЛ указывает частое сочетание с различными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, тиреоидит Хасимото, системная красная волчанка и др. В ранних работах, посвященных Т-ЛБГЛ, в качестве этиологических агентов рассматривали вирус Эпштейна—Барр и вирус Т-клеточного лейкоза человека. Однако в последующих исследованиях эти предположения не были доказаны.

В физиологических условиях после осуществления необходимого иммунного ответа происходит элиминация стимулированных антигеном эффекторных Т-клеток за счет Fas-опосредованного апоптоза, который индуцируется сигнальным комплексом DISC (death-inducing signaling complex). Этот

сигнальный комплекс формируется в течение нескольких секунд после связывания лиганда с одним из рецепторов апоптоза, например CD95/Fas, а также некоторых других белков, относящихся к семейству фактора некроза опухоли (TNF). Клональные БГЛ экспрессируют на своей поверхности большое количество молекул Fas и Fas-лиганда, однако резистентны к Fas-индуцированному апоптозу. Мутаций генов Fas-рецептора при Т-ЛБГЛ обнаружено не было, поэтому, очевидно, в нарушении Fas-зависимого апоптоза играют роль другие механизмы. Один из них — это избыточная экспрессия белка-ингибитора DISC, который получил название с-FLIP. с-FLIP в большом количестве представлен на БГЛ, что препятствует формированию DISC и, соответственно, Fas-зависимому апоптозу. Существуют и другие нарушения, препятствующие реализации нормального механизма запрограммированной клеточной гибели. В экспериментах с микроципами установлено, что клетки при Т-ЛБГЛ имеют существенные отличия от нормальных наивных и активированных Т-клеток памяти. В основном это относится к категории генов, регулирующих апоптоз. Так, в клетках Т-ЛБГЛ по сравнению с нормальными клетками CD8+ чрезвычайно высока экспрессия TNFAIP3 (tumor necrosis factor alpha induced protein 3). Этот белок подчиняется NF- κ B и защищает Т-лимфоциты от апоптоза, вызываемого TNF. Активация Т-клеток сопровождается снижением экспрес-

сии TNFAIP3, в состоянии активации Т-лимфоциты склонны к апоптозу. В клетках Т-ЛБГЛ этого не происходит. Кроме того, установлено, что в клетках Т-ЛБГЛ усилена экспрессия генов, регулирующих метаболизм церамидов. Церамиды относятся к сфинголипидам — одним из основных компонентов клеточных мембран. Долгое время считалось, что сфинголипиды являются просто структурным компонентом мембраны. Однако к настоящему времени накоплены данные о том, что они обладают проапоптозным свойством. Увеличение концентрации сфинголипидов в мембране приводит к апоптозу. Установлено, что в клетках Т-ЛБГЛ гиперэкспрессирована церамидаза, катализирующая деградацию церамидов и, следовательно, препятствующая апоптозу.

Интересные данные получены при изучении патогенеза редкой формы Т-ЛБГЛ, представленной иммунофенотипом ТКР α/β , CD4⁺CD8^{-/+dim}. Установлено, что хроническая стимуляция Т-лимфоцитов цитомегаловирусом (ЦМВ) приводит к клональной пролиферации CD4⁺CD8^{-/+dim} БГЛ. Эти клетки экспрессируют идентичный вариант β -цепи Т-клеточного рецептора — ТКР-Vbeta13.1, и у больных с этим фенотипом отмечается ассоциация с определенным HLA-генотипом — HLA-DRB1*0701. В CD4⁺ БГЛ, специфичных для ЦМВ, происходят изменения в генах, регулирующих апоптоз, клеточный цикл, а также отвечающих за генетическую стабильность. По-видимому, ТКР α/β , CD4⁺CD8^{-/+dim} вариант Т-ЛБГЛ развивается у лиц с генетической предрасположенностью в результате хронической стимуляции ЦМВ.

Т-ЛБГЛ диагностируется в основном у пожилых лиц. Приблизительно 1/3 больных на момент установления диагноза не имеет каких-либо клинических симптомов, а из лабораторных изменений отмечается только небольшой лимфоцитоз и нейтропения. Для бессимптомной клональной пролиферации Т-лимфоцитов даже предложен термин «Т-клеточная клонопатия неопределенного значения». Рецидивирующие инфекции обусловлены преимущественно нейтропенией и наблюдаются в дебюте у 20–40 % больных. У 50 % пациентов отмечается спленомегалия, около 20 % имеют кожные поражения. Гепатомегалия и лимфаденопатия — редкие клинические проявления заболевания. У больных с фенотипом CD4⁺CD8^{-/+dim} цитопении и аутоиммунные заболевания отмечаются редко. Часто эта форма заболевания соче-

тается с другими опухолями. Уровень лейкоцитов при Т-ЛБГЛ может быть нормальным или незначительно повышенным. Заболевание далеко не всегда сопровождается абсолютным лимфоцитозом, а у некоторых пациентов может наблюдаться даже лимфопения, но во всех случаях повышено количество БГЛ. В 1/3 случаев отмечается анемия и тромбоцитопения. Наиболее частым лабораторным отклонением является нейтропения, степень которой не зависит от объема инфильтрации костного мозга или гиперспленизма. У больных Т-ЛБГЛ часто обнаруживают серологические изменения, характеризующие различные аутоиммунные заболевания (ревматоидный фактор, антиядерные антитела, иммунные комплексы, поликлональная гипергаммаглобулинемия).

Диагноз Т-ЛБГЛ может быть заподозрен при повышении количества БГЛ > 2000/мкл в течение более 6 мес. Однако этот критерий не является абсолютным и для установления диагноза необходимы соответствующие морфологические, иммунологические и молекулярно-генетические изменения. Предложены следующие диагностические подходы.

1. Определяется циркуляция повышенного количества лимфоцитов с морфологией БГЛ.
2. Имеется соответствующий иммунофенотип Т-ЛБГЛ.
3. Необходимо подтверждение клональности молекулярно-генетическими методами.
4. Сопоставление всех перечисленных выше характеристик с клинической картиной.

По мере накопления данных стало понятно, что у 25–35 % больных с впервые выявленным Т-ЛБГЛ опухолевых клеток меньше 2000/мкл. Поэтому этот критерий в настоящее время больше не используется.

Исследование костного мозга не требуется для установления диагноза. Оно может иметь диагностическое значение у пациентов, у которых опухолевая популяция в крови мала. Несмотря на глубокую нейтропению, в миелограмме может наблюдаться увеличение количества миелоидных предшественников и «левый сдвиг». Число лимфоцитов может быть разным. По данным трепанобиопсии инфильтрация костного мозга может быть очень небольшой. Для установления диагноза, особенно в случаях с цитопенией и отсутствием значимого лимфоцитоза в периферической крови, необходимо подробное иммуногистохимическое исследование костного мозга. В боль-

шинстве случаев костный мозг нормальный или гиперклеточный. У 97 % больных обнаруживается интерстициальная лимфоидная инфильтрация. Лимфоидные узелки выявлялись у 55 % пациентов. Во многих обзорах упоминается, что типичным для Т-ЛБГЛ является обнаружение опухолевых клеток в синусоидах. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки CD8⁺ образуют преимущественно интерстициальные инфильтраты. Нодулярные же скопления образованы клетками CD20⁺, по периферии которых располагаются лимфоциты CD4⁺. Типичной гистологической картиной Т-ЛБГЛ в костном мозге является интерстициальная инфильтрация клетками CD8⁺, а также узлы, состоящие из неклональных В-лимфоцитов, окруженных поликлональными клетками CD4⁺.

Типичный иммунофенотип Т-ЛБГЛ характеризуется экспрессией на опухолевых клетках антигенов CD2, CD3, CD8, CD16, CD57. Экспрессия антигена CD56 отмечается редко и связана с более агрессивным клиническим течением заболевания. Небольшое количество случаев представлено фенотипом CD4⁺CD8^{-/+dim} или CD4/CD8⁻. Для характеристики иммунофенотипа Т-ЛБГЛ в последнее время также используют панель моноклональных антител, характеризующую НК-клетки. Эти антитела обнаруживают рецепторы, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов. Они получили название иммуноглобулиноподобных рецепторов киллеров (KIR — killer cell immunoglobulin-like receptors). Эти рецепторы обозначены как CD158a, CD158b, CD158e, CD158i, CD94, CD161. В норме Т-лимфоциты не экспрессируют CD158a и очень слабо экспрессируют CD94 и/или CD161. При Т-ЛБГЛ отмечается aberrantная экспрессия CD94 и одного или более KIR, что может рассматриваться в качестве одного из маркеров клональности.

G. Semenzato дана характеристика новой нозологической формы, представленной в классификации ВОЗ 2008 г., которая получила название «хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание».

НК-клетки являются основным компонентом системы врожденного иммунитета. Они имеют морфологию БГЛ и не экспрессируют на своей поверхности молекулы, ассоциированные с Т-клеточным рецептором (CD3, CD4, CD8). Для них характерна экспрессия антигенов CD16 и CD56. CD16 выполняет функции рецептора IgG,

посредством которого распознаются клетки-мишени, имеющие на своей поверхности антитела. Таким образом, осуществляется антителозависимая клеточная цитотоксичность. CD56 представляет собой изоформу адгезивной молекулы NCAM. Как уже упоминалось, НК-клетки экспрессируют в различном сочетании KIR, которые играют ключевую роль в регуляции их функции.

НК-ХЛПЗ встречается в основном у пожилых лиц. Средний возраст заболевших — 60 лет, без каких-либо расовых и половых различий. В противоположность другим НК-клеточным пролиферациям, в опухолевых клетках не обнаруживается геномная последовательность вируса Эпштейна—Барр. Предполагается, что клетками-мишенями для этого вируса являются дендритные клетки (ДК). При исследовании костного мозга у пациентов с НК-ХЛПЗ обнаружена топографическая взаимосвязь между ДК и НК-клетками. ДК являются источником интерлейкина (IL-15). Установлено, что этот цитокин играет важную роль в пролиферации НК-клеток. Опухолевые НК-клетки экспрессируют CD16, активирующие формы KIR и обычно имеют низкий уровень экспрессии CD56 и CD57. На поверхности клеток отмечается высокая плотность антигена CD94, особенно его ингибиторной изоформы NKG2A. Патологические клетки также характеризуются экспрессией цепей β и γ рецептора IL-2 и IL-15, что подтверждает патогенетическую значимость этих цитокинов в развитии заболевания.

НК-ХЛПЗ имеет хроническое доброкачественное течение. Оно может сочетаться с парциальной красноклеточной аплазией, васкулитами, нейропатией, аутоиммунными заболеваниями. Недавно показано развитие НК-ХЛПЗ у пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших терапию дазатинибом. Предполагается, что пролиферация НК-клеток обеспечивает терапевтический противоопухолевый эффект в отношении Ph+ лейкозного клона. Цитопении, органомегалия, кожные поражения в противоположность Т-ЛБГЛ встречаются нечасто.

В редких случаях, особенно у больных с вирусом Эпштейна—Барр, отмечается трансформация в агрессивный НК-клеточный лейкоз. Сообщается о нескольких случаях спонтанного регресса заболевания.

В НК-клетках гены Т-клеточного рецептора не перестроены. В прошлом для подтверждения диагноза можно было использовать цитогенетическое исследование (выявление клональных хромосомных aberrаций) или анализ клоальности по характеру инактивации X-хромосомы. Непрямым методом подтверждения клоальности может служить характер экспрессии KIR.

Принципы терапии Т-ЛБГЛ и НК-ХЛПЗ идентичны. Учитывая доброкачественный характер ЛБГЛ, у 1/3 больных в течение заболевания необходимости в проведении терапии вообще не возникает. Показаниями к началу лечения служат частые рецидивирующие инфекции, глубокая нейтропения, трансфузионно-зависимые анемия и/или тромбоцитопения, органомегалия. Целью лечения — коррекция цитопении без существенной редукции опухолевого клона, что может быть достигнуто назначением иммуномодулирующих препаратов. Выбор терапии первой линии включает монотерапию метотрексатом в относительно небольших дозах (10 мг/м² в неделю), монотерапию циклофосфаном (50–100 мг/сут внутрь), циклоsporин А (5–10 мг/кг/сут). Кортикостероиды могут использоваться в начале лечения для достижения более быстрого ответа. Такая терапия оказывается эффективной приблизительно у 50 % больных. Длительность лечения должна составлять не менее 4 мес. Если эффекта нет в течение 4 мес., пациенту предлагают альтернативный вариант лечения. Пациентам, у которых удалось добиться ремиссии или улучшения, как правило, требуется поддерживающая терапия неопределенной длительности. К сожалению, в настоящее время нет многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих различные варианты терапии. Самым представительным является анализ клинико-лабораторных характеристик и вариантов терапии

ЛБГЛ, представленный французской группой исследователей (*T. Lamy*). Всего проанализировано 229 случаев. Диагноз Т-ЛБГЛ установлен у 201 пациента, а НК-ХЛПЗ — у 27. Медиана наблюдения составила 58 мес. За этот период лечение было назначено 100 (44 %) пациентам в основном по причине нейтропении и часто рецидивирующих инфекций. Варианты терапии включали кортикостероидные гормоны ($n = 33$), метотрексат ($n = 62$), циклофосфан ($n = 32$), циклоспорин ($n = 24$). Препараты назначались в качестве первой, второй, третьей или четвертой линии терапии без определенной закономерности. Оценивали общий ответ (ОО) и полный ответ (ПО). Результаты терапии были следующими:

- кортикостероиды — ОО 12 %, ПО 3 %;
- метотрексат — ОО 55 %, ПО 21 %;
- циклофосфан — ОО 66 %, ПО 45 %;
- циклоспорин — ОО 21 %, ПО 5 %.

Как видно из приведенных данных, циклофосфан демонстрирует лучший эффект в сравнении с другими вариантами терапии. В этом исследовании 5-летняя общая выживаемость составила 75 %, что еще раз подчеркивает доброкачественный характер течения ЛБГЛ.

Пациентам, у которых нет эффекта при терапии первой линии, назначают аналоги пуринов (флударабин, кладрибин) или кэмпас (моноклональное антитело к CD52).

Есть описания успешной терапии рефрактерных цитопений на фоне БГЛ с помощью антитимоцитарного глобулина с преднизолоном и циклоспорин, однако речь идет об описании нескольких случаев.

Спленэктомия не играет самостоятельной роли в терапии ЛБГЛ. Она может применяться при выраженной спленомегалии и рефрактерных цитопениях. В настоящее время проводится несколько клинических исследований новых препаратов в терапии ЛБГЛ (ингибитор фарнезилтрансферазы типифарниб, анти-CD2 моноклональное антитело сиплизумаб).

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ, НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовил Ю. М. Кучма

Образовательная программа 14-го конгресса Европейской гематологической ассоциации включала три лекции по множественной миеломе.

Лекция 1. Патобиология, генетика и клинические результаты лечения миеломы (G. Morgan и K. Boyd, Котсуолд, Великобритания)

В Великобритании ежегодно выявляется более 3000 новых пациентов с множественной миеломой (ММ), 40 % из них в возрасте до 60 лет. В лекции анализируются пути определения индивидуального прогноза пациентов с ММ на основе выявляемых генетических нарушений. Традиционные стадирующие системы (Durie-Salmon и Международная стадирующая система — International Staging System, ISS) разделяют пациентов на прогностические группы, однако они не могут достоверно определить индивидуальный прогноз. Это деление по группам не учитывает современных знаний биологической и молекулярной характеристик клетки ММ и роли костномозгового микроокружения в патогенезе заболевания. В лекции подробно описываются молекулярные механизмы нормальной плазматической дифференцировки, микроокружение и сигнальные пути плазматических клеток, генетические механизмы и молекулярное моделирование ММ. Приводится цитогенетическая классификация, в которой выделяют две главные подгруппы миеломы: гипердиплоидная и негипердиплоидная. Гипердиплоидная подгруппа (плазматические клетки злокачественного клона содержат более 46 хромосом) имеет несколько лучший прогноз. Негипердиплоидная подгруппа характеризуется высокой частотой рекомбинантных событий, сосредоточенных на IgH в локусе 14q32. Идентифицировано пять главных транслокаций:

- 1) t(4;14)(p16;q32) обнаруживается у 10 % больных ММ и приводит к дисрегуляции двух генов (*FGFR3* и *MMSET*). Она ассоциируется с IgA-миеломой и является независимым предиктором плохого исхода. Большинство t(4;14) случаев также имеют del(13);
- 2) t(6;14)(p21;q32) приводит к повышенной экспрессии *CCND3* (4 % первичных больных);

- 3) t(11;14)(q13;q32) встречается у 15 % больных ММ и ведет к повышенной экспрессии циклина D1 (*CCND1*), регулятора клеточного цикла;
- 4) t(14;16)(q32;q23) приводит к повышенной экспрессии транскрипционного фактора c-MAF и ассоциируется с плохим прогнозом. Эту группу характеризует повышенная экспрессия циклина D2 (*CCND2*), промотора клеточного цикла;
- 5) t(14;20)(q32;q21) приводит к повышенной экспрессии MAFB, транскрипционного фактора, который ведет к увеличению экспрессии *CCND2* и также ассоциируется с плохим прогнозом.

Предложена классификация, учитывающая молекулярные изменения, которые возникают в результате разных типов транслокаций, вовлекающих гены иммуноглобулинов, и вызывают повышенную экспрессию разных циклинов группы D. Высокий уровень циклинов D1, D2 и D3 обусловлены транслокациями, которые нарушают их регуляцию. Используя эти две основные черты, можно разграничить 8 отдельных групп пациентов. Большой раздел лекции посвящен генному картированию и его значению у больных ММ. Генное картирование высокого разрешения определило регионы и гены, которые значимы для патогенеза миеломы. Некоторые из них имеют прогностическое значение, достаточное для изменения традиционного лечения пациента. Но пока более значимые генетические повреждения обнаруживаются с помощью FISH. Больные с 17p- и транслокациями (4;14), (14;16), (14;20) имеют худший прогноз, чем без них. Поэтому они называются транслокациями высокого риска.

Альтернативным подходом, выявляющим индивидуальные повреждения, является определение профиля экспрессии генов (gene expression signatures). Первый прогностический профиль экспрессии генов был разработан на пациентах, которые получили тандемную аутологичную трансплантацию. Было определено 70 генов, профиль экспрессии которых идентифицировал 13 % пациентов с риском ранней смерти, связанной с заболеванием. Он был более значимым прогностическим индикатором, чем ISS. Недавно тем же методом был

разработан 15-генный профиль выживаемости в группе пациентов, леченных химиотерапией с последующим высокими дозами мелфалана и пересадкой стволовых клеток. Пациенты из группы высокого риска имели повышенную экспрессию генов, вовлекаемых в клеточный цикл, и 3-летнюю общую выживаемость (overall survival, OS) — 47 %. Пациенты из группы низкого риска показывали гипердиплоидность и имели 3-летнюю OS 90 %. Этот профиль также разграничил пациентов с лучшим и худшим прогнозом более эффективно, чем ISS. Авторы приводят собственный прогностический профиль экспрессии генов, основанный на шести генах. Они делают **вывод, что понимание генетических нарушений, связанных со злокачественными свойствами плазматических клеток, вероятно, является лучшим путем предсказания индивидуального прогноза.** Некоторые профили экспрессии генов, обнаруженные в последнее время, могут иметь достаточную прогностическую силу и стать наиболее эффективным способом идентификации пациентов высокого риска. Однако они сравнительно новые при миеломе, технология не доступна широко в клинической практике и продолжает оставаться экспериментальным инструментом. В настоящее время нарушения, выявляемые методом FISH, в комбинации с такими независимыми факторами риска, как уровень β_2 -микроглобулина, — наиболее точный прогностический инструмент, который мы имеем для впервые выявленного пациента с ММ.

Лекция 2. Экспериментальные агенты, «стучащиеся в дверь» лечения миеломы (N. S. Munshi, Бостон, США)

Для того, чтобы преодолеть резистентность к современным методам терапии и улучшить результаты лечения пациентов, разрабатываются новые лечебные подходы, основанные на знании биологии опухолевой клетки и ее костномозгового микроокружения. Для изучения внутренних и внешних факторов роста и выживания клеток ММ, устойчивости к лекарствам, миграции клеток ММ в костномозговое микроокружение авторы разработали системы моделирования *in vitro* и *in vivo*. Эти моделирующие системы способствовали развитию биологиче-

ски обоснованных методов лечения, которые нацелены на клетки ММ и их костномозговое микроокружение и преодолевают классическую лекарственную устойчивость. Теперь все новые препараты тестируются в мышечных моделях миеломы человека. И талидомид, и леналидомид, и бортезомиб подавляют рост человеческих клеток ММ, уменьшают ассоциированный ангиогенез и продлевают выживаемость хозяина в животных моделях. Однако, несмотря на высокий уровень успеха этих новых агентов, болезнь рецидивирует и пациенты нуждаются в новых целенаправленных методах лечения.

Изучение молекулярного патогенеза ММ с помощью профиля экспрессии генов показало последовательные генетические изменения в плазматических клетках от нормальных до злокачественных и выявило пути трансформации нормальных плазматических клеток в моноклональную гаммапатию неопределенного значения и далее в ММ. Геномные и белковые исследования обеспечивают доклинический базис для клинического применения новых целенаправленных методов терапии. Для идентификации новых мишеней терапии необходимо понимание молекулярных сигнальных путей.

Обсуждается список из 20 молекул на поверхности клетки и 23 препарата, направленные на эти молекулы, которые находятся в I и II фазах клинических испытаний. Большинство из них представлено различными антителами к молекулам на поверхности клетки (IL-6, CD40, CD52, CD56, CD74, CD138 и др.). Внутри клеток ММ выделено 17 молекул, к которым 27 новых препаратов также находятся в I и II фазах клинических исследований. Профиль экспрессии генов пациентов все больше используется в клинических протоколах. С его помощью предстоит определить лекарственную чувствительность или резистентность и предсказывать, какие пациенты будут отвечать на традиционные и новые методы лечения. В настоящее время для того, чтобы выбор новых препаратов был более эффективным, можно исследовать геномный и белковый профиль экспрессии в индивидуальных образцах опухоли больного.

Лекция 3. Лечебные опции для миеломы в 2009 г. (J. Blade и L. Rosinol, Барселона, Испания)

До недавнего времени медиана выживаемости пациентов с ММ составляла около 3 лет и число длительно живущих было мало. Введение высоко-

дозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками (high-dose therapy/autologous stem cell transplantation, HDT/ASCT) и внедрение новых лекарств (талидомид, леналидомид, бортезомиб) с новыми механизмами действия привели к большему противоопухолевому эффекту и продлению выживания. Это произошло вследствие лучшей начальной терапии для кандидатов и некандидатов на HDT/ASCT и/или более эффективных режимов «спасения» для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной болезнью, а также вследствие лучшей сопроводительной терапии. Новые режимы индукции приводят к более высокой претрансплантационной циторедукции с более высокой долей пациентов, достигающих полной ремиссии (complete response, CR) после трансплантации. Это обуславливает более продолжительную выживаемость без прогрессии по сравнению с предыдущими исследованиями. Аллогенная трансплантация с редуцированной интенсивностью кондиционирования является многообещающим подходом, который заслуживает дальнейшего исследования. Значительные улучшения были достигнуты в лечении пожилых пациентов, особенно при сравнении режима МР с МРТ (МР + талидомид), МРV (МР + бортезомиб) или МРR (МР + леналидомид) либо с режимом леналидомид + дексаметазон. В рецидивной группе наличие талидомида, бортезомиба и леналидомида привело к более эффективным режимам «спасения». Продолжаются испытания III фазы различными национальными кооперативными группами как среди кандидатов, так и некандидатов для HDT/ASCT. Есть надежда, что результаты этих испытаний позволят выбрать более индивидуализированную антимиеломную терапию, возможно основанную на молекулярно-генетическом статусе.

HDT/ASCT рассматривается как «золотой стандарт» первоначальной терапии больных ММ моложе 65 лет. Полностью опубликованы результаты пяти испытаний, сравнивающих ASCT с традиционной химиотерапией. Два из них показали, что ASCT имела преимущества в достижении CR, бессобытийной выживаемости (event free survival, EFS) и OS, в то время как остальные три не показали преимуществ ASCT в длительности EFS и OS. Ответ на вопрос, является ли ASCT предпочтительной для большинства пациентов или общее преимущество получено за счет определенных подгрупп пациентов, предстоит определить.

Представляется, что достижение CR является наиболее важным шагом для продолжительного ответа и длительной выживаемости у пациентов с ММ. С другой стороны, чувствительность к начальной химиотерапии, измеряемая наличием М-протеина на момент трансплантации, — наиболее достоверный предиктор CR после ASCT. Согласно этой концепции, в последнем метаанализе Van de Velde и соавт. была найдена строгая взаимосвязь между максимальным ответом на индукционную терапию и отдаленным исходом. Претрансплантационная индукционная терапия различными традиционными режимами химиотерапии приводила к пре- и посттрансплантационной иммунохимически негативной CR в 5–10 и около 35 % случаев соответственно, а медиана OS имела продолжительность до 6 лет.

В лекции дается анализ результатов новых претрансплантационных индукционных режимов, сравниваются результаты одиночной и двойной аутологичной трансплантации стволовых клеток, приводятся данные по аллогенной трансплантации. Обсуждается лечение пациентов — некандидатов для HDT/ASCT и больных с рецидивирующей/резистентной миеломой.

Образовательная программа конгресса по диффузной В-крупноклеточной лимфоме также была представлена тремя лекциями.

Лекция 1. Молекулярные основы агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (E. Hartmann и A. Rosenwald, Институт патологии университета Вюрцбурга)

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) и лимфома Беркитта (Burkitt lymphoma, BL) представляют большие нозологические единицы в классификации ВОЗ.

Генетические перестройки при DLBCL включают транслокации *BCL6* (30–40 %), *BCL2* (20–30 %) и *MYC* (10 %) и инактивацию опухолевого супрессора *TP53* (20 %); никакая из них не специфична для DLBCL. Аберрантная соматическая гипермутация может затрагивать различные протоонкогены, включая *PIM1*, *MYC* и *PAX5*. На уровне экспрессии генов могут быть распознаны два типа опухолей: В-клеточный тип герминального центра (GCB DLBCL) и активированный В-клеточный тип (ABC DLBCL). Они показывают различия в основополагающих генетических перестройках, активации онкогенных путей и клинической картине. Более благоприятное клиническое течение у

пациентов с GCB DLBCL, леченных с помощью CHOP, продолжает оставаться значительным в эру R-CHOP. Молекулярно-генетические исследования выявили новые потенциальные терапевтические мишени при DLBCL.

BL характеризуется транслокацией онкогена *MYC*. Экспрессия генов и молекулярные исследования подтверждают наличие серой зоны между DLBCL и BL, которая привела к новой предварительной категории «В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с характеристиками, промежуточными между DLBCL и BL» в новой классификации ВОЗ 2008 г.

Лекция 2. Использование молекулярных характеристик для определения рациональных терапевтических мишеней при диффузных В-крупноклеточных лимфомах (В. Шарпу и М. Шипп, Бостон, США)

DLBCL являются гетерогенными заболеваниями со значительными различиями в клинических исходах, множественных генетических нарушениях и общепризнанных патологических подтипах. Клинические прогностические классификации, используемые для идентификации пациентов высокого риска, не позволяют определить альтернативные стратегии лечения. Транскрипционное профилирование и ассоциированные генетические и функциональные исследования улучшили наше понимание общепризнанных патологических подтипов DLBCL и дополнительных групп опухолей с общими чертами и дали надежду на выявление целенаправленных путей выживания. Обзор сфокусирован на рациональных терапевтических мишенях, которые были идентифицированы с помощью сравнительного молекулярного анализа DLBCL, начаты клинические испытания препаратов, воздействующих на них.

Лекция 3. Лечебные опции для пациентов с рецидивами диффузной В-крупноклеточной лимфомы (С. Gisselbrecht, Париж, Франция)

Химиотерапия «спасения» с последующей HDT/ASCT является стандартным лечением для химиочувствительных рецидивов при DLBCL. Выбор режима «спасения» никогда не изучался в рандомизированных исследованиях. Для ответа на вопрос об оптимальном режиме «спасения» было проведено исследование CORAL, включившее пациентов с DLBCL CD20+ в первом рецидиве и пациентов, рефрактерных после первой линии

терапии, которые были рандомизированы на группы R-DHAP и R-ICE. Ответившие пациенты получили BEAM и ASCT. Анализ был выполнен на 396 рандомизированных пациентах (R-ICE — 202, R-DHAP — 194). Общий ответ составил 63 %, включая 38 % полных ремиссий. Не было различий в частоте ответа между схемами R-ICE (63,5 %) и R-DHAP (62,8 %). ASCT была выполнена у 206 пациентов. Не было существенной разницы между R-ICE и R-DHAP для 3-летней EFS: 26 vs 35 % ($p = 0,6$) и OS 47 vs 51 % ($p = 0,5$). EFS зависела от предшествующего лечения ритуксимабом, раннего рецидива (менее чем через 12 мес.), международного прогностического индекса на момент рецидива заболевания (2–3). Продолжающиеся исследования включают новые режимы кондиционирования с радиоиммунотерапией, другие комбинации химиотерапии и иммунотерапию после трансплантации, как в исследовании CORAL. Пациенты с ранними рецидивами и рефрактерные к начальной химиотерапии с ритуксимабом имеют низкую частоту ответа и плохой прогноз. Требуется лучшее биологическое понимание особенностей болезни у этих пациентов и новые подходы к терапии.

В программе конгресса было представлено 72 стендовых доклада по множественной миеломе и другим моноклональным гаммапатиям, из них 30 — в разделе «Биология» и 42 — в разделе «Клиника», а также 92 доклада по неходжкинским лимфомам, из них 20 — в разделе «Биология» и 72 — в разделе «Клиника». Обзор первой сессии клинических докладов по множественной миеломе и моноклональным гаммапатиям приведен ниже.

Martinez и соавт. приводят результаты продолжающегося проспективного сравнительного исследования эффективности и токсичности режимов кондиционирования при ММ: бусульфан + мелфалан (BUMEL) против мелфалан-200 (MEL). Кондиционирование BUMEL характеризуется более длительной PFS, но OS одинаковая с режимом MEL. Отсутствие различий в OS может быть связано с ограниченными возможностями новых режимов «спасения» у пациентов, кондиционированных BUMEL. Поскольку был использован пероральный бусульфан без мониторинга уровня в сыворотке и соответствующего регулирования дозы, авторы предполагают, что использование внутривенного бусульфана уменьшило бы токсичность и привело бы к более высокой эффективности.

P. G. Richardson и соавт. опубликовали заключительные результаты

исследования I–II фазы тенеспицицина и бортезомиба у пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ. Комбинация тенеспицицина и бортезомиба эффективна и хорошо переносима при рецидивирующей и резистентной ММ с длительными ответами у больных, ранее не получавших бортезомиб или резистентных к нему. Медиана длительности ответа на эту комбинацию сравнима с историческим контролем монотерапии бортезомибом. При этом не наблюдалось серьезной периферической нейропатии. Частота и выраженность нейтропении сравнимы с таковой при монотерапии бортезомибом. Продолжается исследование III фазы комбинации тенеспицицина и бортезомиба в сравнении с монотерапией бортезомибом.

M. Offidani приводит результаты II фазы исследования комбинации талидомида, пегилированного липосомного доксорубина, дексаметазона и бортезомиба (ThaDD-V) при рецидивирующей и резистентной ММ. ThaDD-V — высокоэффективный и хорошо переносимый режим для пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ. Он вызывает длительные ремиссии, несмотря на неблагоприятные прогностические факторы, обеспечивает, по крайней мере, достижение очень хорошей частичной ремиссии (very good partial remission, VGPR).

A. Palumbo и соавт. доложили результаты многоцентрового клинического исследования II фазы леналидомида, мелфалана, преднизолона и талидомида (RMPT) у пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ. RMPT — эффективная терапия «спасения» с высокой долей ответов. Побочные эффекты были предсказуемыми и управляемыми. Тромбоэмболических осложнений не было.

Группой авторов под руководством **H. Ludwig** представлены результаты трех исследований. В первом исследовании сравнивали талидомид + интерферон против интерферона в поддерживающей терапии после индукции Thal-DEX или MP у пожилых пациентов с ММ. Исследовали поддерживающую терапию талидомидом в комбинации с интерфероном альфа-2b (Thal-IFN) по сравнению с интерфероном альфа-2b (IFN) в монорежиме после индукции талидомид + дексаметазон или мелфалан + преднизолон у 289 пожилых пациентов с ММ (средний возраст 72 года). Поддерживающая терапия Thal-IFN привела к значительно более длительной PFS, но OS не различалась у больных обеих групп.

Эта же группа авторов представила результаты исследования II фазы по разрешению острой почечной недостаточности режимом бортезомиб-доксорубин-дексаметазон при ММ. Режим BDD приводил к уменьшению степени почечной недостаточности в 62 % случаев (общий ответ) и давал полный ответ — в 31 %. Значительная антимеломная активность (CR/пCR/VGPR) была отмечена у 58 % пациентов и общая эффективность (CR-PR) — у 67 %. Режим BDD хорошо переносился после корректировки дозы.

В третьем докладе изучены выживаемость и годы утраченной жизни в различных возрастных категориях пациентов с ММ. Показано, что медиана относительной выживаемости увеличивается в 2 раза (5,2 vs 2,6 года) у пациентов моложе 50 лет по сравнению с теми, кому более 80 лет, но среднее число лет потерянной жизни было почти в 8 раз больше (36,1 vs 4,6 года) в самой молодой когорте по сравнению с самой пожилой.

B. Paiva и соавт. с помощью мультипараметрической проточной цитометрии (MFC) выявляли резидуальные нормальные плазматические клетки в костном мозге пациентов с ММ на момент диагноза. Иммунофенотипирование путем MFC позволяет выделить нормальные плазматические клетки и миеломные клетки из общего костномозгового пула плазматических клеток (ВМРС). Присутствие более 5 % резидуальных нормальных плазматических клеток в костном мозге, выявляемое с помощью MFC у больных ММ на момент диагноза, идентифицирует хорошую прогностическую подгруппу.

D. Siegel и соавт. представили предварительные данные исследования I фазы комбинированной терапии вориностатом, леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ. Вориностат в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном представляется удобной пероральной терапевтической комбинацией, эффективной и хорошо переносимой для лечения рецидивирующей и резистентной ММ. Продолжается повышение дозы для определения максимально переносимой.

A. Gozzetti и соавт. в исследовании «Бортезомиб, пегилированный липосомальный доксорубин и дексаметазон (BDD) как терапия для пожилых пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ» показали, что еженедельная схема введения бортезомиба уменьшает токсичность, сохраняя ту же самую эффективность.

Комбинация Bortezomib-PegLD-D — высокоэффективный режим для пожилых пациентов с рецидивирующей и резистентной ММ с общей частотой ответа (overall response rate, ORR) 70 % и 25 % CR и неподтвержденных полных ответов (пCR) также у антрациклин-резистентных пациентов. Лучшие и более длительные ответы наблюдались у больных, леченных менее чем 3 линиями предшествующей химиотерапии, и у больных, достигающих по крайней мере VGPR. Самые пожилые пациенты в возрасте более 70 лет имеют быстрые и длительные ответы с приемлемой и управляемой токсичностью. Этот режим может использоваться у старших пациентов с ММ.

D. Rossi и соавт. показали, что уровень β_2 -микроглобулина являлся независимым предиктором прогрессии при бессимптомной ММ. Значение полученных результатов двойное: 1) β_2 -М предсказывает прогрессию бессимптомной ММ в симптомную, независимо от обычных факторов риска; 2) β_2 -М меняет обычную модель для предсказания прогрессии бессимптомной ММ, позволяя идентифицировать группу пациентов очень низкого риска, которые никогда не прогрессируют до симптоматической ММ, и группу пациентов высокого риска, которые фактически все склонны к прогрессии.

S. Y. Kristinsson и соавт. в популяционном исследовании изучили структуру выживаемости и причины смерти у больных с диагнозом моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS). Полученные данные уменьшенной продолжительности жизни пациентов с MGUS, самые явные среди пожилой популяции, объясняются двумя факторами: злокачественная трансформация и незлокачественные причины, которые важны в клиническом ведении пациентов с MGUS.

A. Corso и соавт. утверждают, что бортезомиб в комбинации с дексаметазоном преодолевает потребность в дополнительной химиотерапии перед высокодозной терапией с аутотрансплантацией у пациентов с ММ. Бортезомиб в комбинации с дексаметазоном — безопасная и эффективная программа индукции для пациентов ММ — кандидатов на высокодозную терапию. Консолидация с DCEP (Dexamethasone, Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatinum) не способна улучшить ответ на Vel-Dex, в то время как высокие дозы мелфалана ведут к дальнейшему увеличению ORR. Сокращение интервала между индукцией и высокими дозами мелфалана может

помочь в поддержании уровня ответа, предотвращая прогрессию, которая может быть наблюдаема в течение постиндукционной/консолидирующей фазы.

M. Zangari и соавт. изучили влияние эритропоэтинов и венозной тромбоэмболии на выживаемость больных ММ, леченных леналидомидом и высокими дозами дексаметазона. Пациенты с рецидивирующей и резистентной ММ, леченные комбинацией леналидомид + высокие дозы дексаметазона, у которых развивалась венозная тромбоэмболия или которые получали эритропоэтины, не имели более короткой OS или PFS.

R. Baz и соавт. показали, что терапия леналидомидом приводит к улучшению состояния гуморальной иммунной системы у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, которые отвечают на терапию. Терапия, основанная на леналидомиде, приводит к нормализации уровня резидуального поликлонального IgA у значительного числа рецидивирующих/резистентных больных ММ, которые отвечали на терапию. Эти пациенты также достигли более длительной PFS и OS.

M. Krejci и соавт. предложили первичную терапию «спасения» мелфаланом 100 мг/м² в качестве первой линии при фульминантной прогрессии ММ и консолидацию новыми препаратами. Мелфалан 100 мг/м² — безопасный режим «спасения» в первой линии для быстро прогрессирующей ММ с хорошей частотой ответа (ORR 58 %) и приемлемой токсичностью. Эта стратегия лечения в комбинации с новыми препаратами может продлить выживаемость на более чем 12 мес. у 33 % пациентов с этой фатальной формой ММ.

K. C. Weisel и соавт. представили первые результаты немецкого протокола ММ-019, в котором изучали скорость ответа на леналидомид и дексаметазон у пациентов с рецидивирующей или резистентной ММ. Несмотря на значительное предшествующее лечение, по крайней мере PR был достигнут у 74 % пациентов. Предшествующее лечение талидомидом, бортезомибом или пересадка стволовых клеток не влияли на частоту ответа. 50%-е сокращение уровня М-протеина и свободных легких цепей сыворотки было достигнуто 50 % пациентов в пределах 28 дней и 72 % — в течение 32 дней.

G. Benevolo и соавт. предлагают использовать поддерживающую терапию бортезомибом и дексаметазоном (VD) при прогрессирующей ММ. Комбинация бортезомиба-дексаметазона как терапия поддержки при реци-

дивергентной и резистентной ММ эффективна и хорошо переносима. Предварительные данные показывают, что поддерживающая терапия бортезомибом-дексаметазоном может увеличить продолжительность ремиссии, а также качество ответа с приемлемой токсичностью.

М. Leiba и соавт. исследовали новый перорально биодоступный пре-

парат галофугинон, имеющий *in vitro* и *in vivo* антимиеломную активность, связанную с регуляцией проапоптотических белков C-JUN, JNK и p53. Галофугинон является многообещающим новым перорально биодоступным антимиеломным препаратом, который нуждается в дальнейшей оценке для возможных клинических испытаний при ММ.

А. Goerke и соавт. изучали сывороточный уровень TOTAL-RANKL при ММ. RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B) играет ключевую роль в активации остеокластов при ММ. Исследование впервые показало, что сывороточный RANKL отражает прогрессирующую болезнь, литическое разрушение кости и плохой прогноз при ММ.