

Материалы 15-го конгресса Европейской гематологической ассоциации — ЕНА (июнь 2010 г., Барселона)

С 10 по 13 июня 2010 г. в г. Барселоне (Испания) состоялся 15-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Ниже приводится краткое изложение некоторых доложенных на конгрессе сообщений.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Подготовила канд. мед. наук И. С. Мартинкевич

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет гетерогенную группу заболеваний с различными клинической картиной, морфологией опухолевых клеток, иммунофенотипом, ответом на проводимую терапию и клональными злокачественно-трансформированными полипотентными гемопоэтическими клетками-предшественниками. Эффективность лечения больных ОМЛ зависит от многих факторов, прежде всего от своевременной диагностики и сроков начала специфической терапии.

Низкая эффективность лечения больных ОМЛ старших возрастных групп обусловлена рядом факторов, в т. ч. биологическим фенотипом лейкозных клеток, в формирование которого помимо генетических повреждений могут быть вовлечены эпигенетические механизмы и стромальное микроокружение. Это обуславливает целесообразность применения комбинации препаратов, действующих на разные биологические мишени. Например, обнаружение характерных для миелодиспластических синдромов патобиологических феноменов у пожилых больных ОМЛ может послужить основанием для включения в арсенал лекарственных средств, применяемых в практике лечения больных миелодиспластическим синдромом: гипометилирующих, иммуномодуляторов, блокаторов тирозинкиназ и ряда других.

Однако следует признать, что изучение кариотипа позволяет установить группу риска и, тем самым, выбрать адекватную прогнозу заболевания интенсивность цитостатической терапии. У больных ОМЛ выделяют три прогностических варианта кариотипа. Несмотря на некоторые различия в разных исследованиях, состав отдельных вариантов в целом совпадает. Так, группа благоприятного прогноза включает транслокации $t(15;17)$ (*PML-RARA*), $t(8;21)$ (*RUNX1-RUNX1T1*), $inv(16)$ или $t(16;16)$ (*CBFB-MYH11*). Случаи с тремя и более независимыми цитогенетическими абберациями (так называемый комплексный кариотип) составляют основную часть группы неблагоприятного кариотипа (высокого риска). В группу промежуточного риска входят случаи с многочисленными хромосомными повреждениями неустановленного прогноза и больные с нормальным кариотипом. Выделен новый прогностический вариант кариотипа очень высокого риска, отличительными признаками которого служат две или более аутосомные моносомии либо одиночная аутосомная моносомия в комбинации с одной или более структурными аномалиями (для обозначения данного варианта кариотипа предложен термин «моносомный»). Основанием для выделения четвертого варианта кариотипа послужили данные о достоверном снижении общей 4-летней выживаемости больных этой группы по

сравнению с больными, у которых были другие цитогенетические абберации, в т. ч. и множественные (исключены случаи с нормальным кариотипом и *CBF-OML*): 4 ± 1 и 26 ± 2 % соответственно ($p < 0,001$).

Однако нередки случаи, когда у части больных ОМЛ выявляют криптические хромосомные абберации, а у 40 % — нормальный кариотип. Этим объясняется значительный интерес к другим маркерам, обнаружение которых на этапе первичного обследования позволяет прогнозировать эффективность стандартных курсов цитостатической терапии и/или вероятность развития раннего рецидива острого лейкоза. Речь идет о мутациях генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RAS* и избыточной экспрессии генов *EVII*, *BAALC*, *ERG*, выявление которых способствует выделению среди больных ОМЛ с однотипным кариотипом групп с разным ответом на лечение.

Основными молекулярными событиями, ведущими к формированию лейкозного клона при ОМЛ, служат либо возникновение специфических транслокаций, зачастую с вовлечением протоонкогенов, либо мутации генов, участвующих в контроле пролиферации и дифференцировки миелоидной ткани. Для ОМЛ наиболее характерны реципрокные транслокации, при которых происходит обмен генетическим материалом между различными хромосомами с образованием патологиче-

ских хромосомных структур, например t(8;21) и t(15;17). В процессе такой транслокации образуется химерный ген, состоящий из активных доменов генов — участников перестройки, обуславливающий экспрессию химерного белка, который, как правило, способен блокировать миелоидную дифференцировку либо стимулировать бесконтрольную клеточную пролиферацию за счет следующих событий:

- нарушение функционирования ядерных рецепторов (характерный пример — острый промиелоцитарный лейкоз);
- подавление транскрипции (считывания РНК с ДНК) за счет связывания ключевого белкового комплекса CBF (core binding factor), что характерно для острых лейкозов с транслокациями, вовлекающими хромосомы 21 и 16 (гены *RUNX-1* и *CBFB*);
- подавление генов гомеобокса, или регуляторов клеточного развития (характерно для ОМЛ с транслокациями, в которых участвует ген *MLL* — mixed lineage leukemia, расположенный на хромосоме 11);
- бесконтрольная активация тирозинкиназ (*BCR-ABL*-позитивные миелоидные лейкозы, мутации гена *FLT3*).

Вместе с тем хотелось бы отметить важность мутаций генов, не вовлеченных в транслокации, но являющихся медиаторами процессов, описанных выше. Среди изучаемых генов наибольший практический интерес представляют *FLT3* (fms-like tyrosine kinase receptor-3), *NPM1* (nucleophosmin-1), *CEBPA*, *WT1*, *MLL*, *BAALC*, *TET2* и некоторые другие. Следует иметь в виду, что мутации могут быть как изолированными, так и сочетанными в различных комбинациях и такое партнерство существенно изменяет прогностиче-

ские особенности указанных генов. Это обусловлено достаточно высокой частотой мутаций этих генов. Например, такие мутации гена *FLT3*, как внутренняя tandemная дупликация (*FLT3-ITD*) и точечная мутация в А-петле с заменой аминокислоты в положении 835 молекулы тирозинкиназы (*FLT3-TKD*), обнаруживаются соответственно у 20–30 и 7–10 % больных ОМЛ, а мутация гена *NPM1* — у 25–35 %. Немаловажное значение приобретает факт наличия мутаций в указанных генах при нормальном кариотипе, что встречается у 48 % больных ОМЛ.

Обнаружение хромосомных маркеров и aberrантных генов при диагностике, а также динамическое отслеживание их транскриптов при мониторинге за резидуальными клетками позволяют моделировать течение ОМЛ, выбрать интенсивность постремиссионной терапии, обосновать проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и трансфузии донорских лимфоцитов в посттрансплантационный период, назначить препараты таргетной терапии.

Стратификация больных по генетическим aberrациям необходима, чтобы, не дожидаясь результатов мониторинга за резидуальными лейкозными клетками и/или развития рецидива, отбирать кандидатов на аллоТГСК на ранних сроках заболевания. Кроме того, выделение субвариантов ОМЛ по мутационному статусу позволяет индивидуализировать интенсивность постремиссионной терапии и, тем самым, снижать частоту и тяжесть неоправданных тяжелых токсических осложнений в группе пациентов с благоприятным прогнозом.

Предполагается, что наличие мутации *FLT3-ITD* не влияет на чувствительность лейкозных клеток к цитостатическим препаратам в период индукции ремиссии. Однако значительный объем

резидуальных клеток *FLT3-ITD*⁺, вероятно вследствие их биологических особенностей, может способствовать раннему возникновению рецидива. Так, в исследовании N. Boissel было продемонстрировано отсутствие разницы в частоте полных ответов у больных с и без мутации *FLT3-ITD* при проведении разных по интенсивности индукционных схем: с введением даунорубина в дозе 80 мг/м²/сут, проведением двойной индукции или дополнительным введением цитостатических препаратов на 2-й неделе. Хотя в большинстве случаев причиной такого решения был возраст больных, следует признать, что он не всегда должен рассматриваться как препятствие для назначения антрациклиновых антибиотиков или быть причиной редукции их дозы.

С. Ness было установлено, что объем резидуальных клеток у больных ОМЛ с мутацией *FLT3-ITD*, хотя и превышает таковой у больных без мутации, но снижается по мере проведения дополнительных курсов цитостатической терапии. Тем не менее в настоящее время выделяют больных с генотипом *FLT3-ITD*⁺/*NPM*⁻ из общей группы ОМЛ с нормальным кариотипом. Эту категорию пациентов целесообразно относить к группе высокого риска, так же как и больных с множественными цитогенетическими aberrациями. Несмотря на отсутствие стандартов лечения больных ОМЛ с мутацией *FLT3-ITD*, улучшения их выживаемости можно ожидать при максимальном соблюдении условий выбранного протокола, раннего начала курсов интенсификации и выполнения аллоТГСК в период первой клинико-гематологической ремиссии. Внедрение в клиническую практику препаратов с анти-*FLT3* ингибиторной активностью, возможно, позволит решить проблему лечения больных ОМЛ старшего возраста.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили канд. мед. наук Е. Г. Ломаца, д-р мед. наук профессор А. Ю. Зарицкий

На очередном ежегодном конгрессе ЕНА были представлены результаты большого количества клинических и экспериментальных фундаментальных исследований, касающихся хронического миелолейкоза (ХМЛ). Длительное время иматиниб (Гливек®, Новартис Фарма) прочно занимает место препарата первой линии терапии

ХМЛ. Докладчики отмечали, что, безусловно, эффективность иматиниба (ИМ) значительно выше таковой предыдущих терапевтических средств. Тем не менее за годы использования препарата выявились и недостатки данной терапии. Так, в самом широкомасштабном международном исследовании IRIS (International Randomized Study

on Interferon versus STI571) за 8 лет наблюдения терапию прекратило почти 50 % пациентов из-за неэффективности (15 %) или токсичности (5 %). Основной целью многих клинических и фундаментальных исследований служит выяснение механизмов неудачи терапии ИМ, а также поиск новых оптимальных способов лечения ХМЛ.

Ф.Х. Маһон причины неэффективности ИМ разделил на три части, связанные с:

1) геном *BCR-ABL* (амплификация, мутации);

2) иматинибом (влияние транспортных белков MDR1 и hOCT на его концентрацию);

3) особенностями лейкозной клетки (возникновение *BCR-ABL*-независимых путей при клональной эволюции, а также гиперэкспрессия HSP70, Src-киназ).

Несмотря на большое количество работ, подтверждающих влияние этих факторов, однозначного понимания механизмов резистентности нет, т. к. амплификация гена *BCR-ABL* выявлена менее чем у 5 % пациентов, а мутации *BCR-ABL* удается обнаружить у 30–50 % пациентов с резистентностью. При этом следует отметить, что часть этих мутаций, согласно данным исследований *in vitro*, должна быть чувствительна к ИМ в его лечебных дозах и, возможно, не служит причиной неудачи терапии. Нельзя также с уверенностью оценить клиническую значимость изменения экспрессии транспортных белков у конкретного пациента, т. к. в настоящее время нет стандартизованных методов определения уровня препарата внутри клетки. Хотя в экспериментах клональная эволюция или мутации других (помимо *BCR-ABL*) генов усиливают онкогенные свойства клетки, а в клинической практике у пациентов с резистентностью нередко выявляют данные изменения, в настоящее время их вклад в механизмы неэффективности ИМ не установлен. Поиск причин неудачи терапии ИМ продолжаются.

Наряду с этим особый интерес вызывает нечувствительность к ИМ примитивных покоящихся стволовых клеток, однако и в этой области пока открытий не произошло. Следует отметить, что это само по себе не может быть причиной резистентности, поскольку у большинства больных можно получить цитогенетическую ремиссию и у многих — молекулярную, при этом вероятность прогрессирования мала, несмотря на наличие *BCR-ABL*-позитивных стволовых клеток. Так, в исследовании IRIS за время наблюдения в фазе акселерации (ФА) или при бластном кризе (БК) прогрессировало всего 3 % пациентов с полным цитогенетическим ответом (ПЦГО), а случаев трансформации у больных, когда-либо имевших большой молекулярный ответ (БМО), и вовсе выявлено не было. С биологической точки зрения эрадикация лейкозных клеток очень важна,

но клиническая практика показывает, что персистенция незначительного количества клеток ХМЛ при БМО не приводит к возникновению ФА/БК. Отмечалось, что это, по-видимому, связано с тем, что источником бластной трансформации являются не стволовые клетки, а более зрелая популяция лейкозных клеток, которая может контролироваться ИМ.

Более оптимистичными представляются результаты клинических исследований по использованию новых ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) — нилотиниба (Тасигна®, Novartis Pharma) и дазатиниба (Спрайсел®, Bristol-Myers Squibb) — в качестве препаратов первой линии у пациентов в ранней хронической фазе (ХФ) ХМЛ.

Сравнительная оценка эффективности нилотиниба в суточной дозе 600 и 800 мг по сравнению с ИМ в дозе 400 мг показала превосходство нилотиниба в обеих дозах над ИМ. В каждую группу было включено около 280 пациентов. К 12 мес. лечения ПЦГО был достигнут у 93, 93 и 76 % пациентов, получающих терапию нилотинибом 600 или 800 мг/сут и ИМ 400 мг/сут соответственно. Частота БМО также была выше у больных, получавших терапию нилотинибом в обеих дозах. При этом частота прогрессии в ФА и БК в группе ИМ была достоверно выше по сравнению с группой, получавшей нилотиниб во всех дозах (3,5 % для ИМ, 0,7 % для нилотиниба 600 мг/сут и 0,4 % для нилотиниба 800 мг/сут). Случаи смерти были также чаще среди больных, получавших ИМ (всего — 9, связанных с ХМЛ — 8) по сравнению с нилотинибом в дозе 600 (всего — 5, связанных с ХМЛ — 2) и 800 мг/сут (всего — 2, связанных с ХМЛ — 1). Ни в одной исследуемой группе случаев внезапной смерти зарегистрировано не было. Токсичность была ниже в группе больных, получавших нилотиниб 600 мг/сут. Именно в этой группе частота прекращения терапии из-за токсических эффектов была наиболее низкой (7 %).

Результаты терапии дазатинибом 100 мг/сут в ранней ХФ ХМЛ также превосходят полученные при лечении ИМ 400 мг/сут. К 12 мес. терапии в этих группах ПЦГО был получен у 83 и 72 % пациентов соответственно. БМО также чаще отмечался у пациентов, получавших дазатиниб (к 12 мес. — 46 %), по сравнению с ИМ (всего 28 %). Частота трансформации в ФА и БК составила 1,9 и 3,5 %, а из-за осложнений терапию прекратило 5 и 4,3 % пациентов, получавших соответственно дазатиниб и ИМ.

Частота цитопений III–IV степени была несколько выше при приеме дазатиниба. Важно отметить, что частота прогрессии и выживаемость больных были одинаковыми в обеих группах исследования, т. е. по этим двум ключевым параметрам не выявлено превосходства дазатиниба над ИМ на данном этапе исследования. Наиболее частыми негематологическими осложнениями (любой степени) при лечении дазатинибом были задержка жидкости (19 %), в т. ч. выпот в плевральную полость (только I–II степени — 10 %), а при ИМ — тошнота (20 %), воспаление мышц и кожная сыпь (по 17 % каждое). Кровотечения встречались одинаково часто в обеих группах (по 5 % любой степени).

Наряду с этим продолжают попытки оптимизировать терапию ИМ путем сочетанного или последовательного использования других противоопухолевых средств (интерферон- α , цитозар, вакцины), а также применения препарата в исходно высокой дозе. Хотя на начальных этапах результаты в группах пациентов, получавших ИМ в высокой дозе или в сочетании с интерфероном- α , были выше по сравнению с ИМ в стандартной дозе, при более отдаленных наблюдениях эффективность этих режимов оказалась сравнимой.

Были также представлены результаты использования новых средств в экспериментах *in vitro* (плериксафор, активатор PP2A, FTY720, АВТ-737, AS703569, антитела к IL1RAP, бортезомиб и др.) или в клинических исследованиях (босутиниб, вакцина к пептиду p210, гомохаррингтонин и др.).

Босутиниб — еще один новый ИТК, показал высокую активность у больных с резистентностью к ИМ. Интересно, что хотя по механизму действия босутиниб сходен с дазатинибом (ингибирует *BCR-ABL*- и Src-киназы), он был эффективен у пациентов с резистентностью или непереносимостью ИМ и дазатиниба. В зависимости от наличия или отсутствия мутаций до начала терапии частота полного гематологического ответа составила 56 и 89 %, а БЦГО — 27 и 38 % соответственно.

Исследования также подтверждают целесообразность соблюдения новых рекомендаций European LeukemiaNet — ELN (Vaccarini M. et al., 2009) в каждодневной лечебной практике.

Продолжаются также исследования по отмене ИМ у пациентов с длительным полным молекулярным

ответом (ПМО). За время наблюдения рецидивы отмечались почти у 60 % пациентов. Была выявлена четкая взаимосвязь с прогностической моделью Sokal: больные с высоким риском достоверно чаще утрачивали ремиссию. Выявить другие факторы риска прогрессии пока не удалось. При этом многократно подчеркивалось, что отмена ИМ, независимо от наличия длительного ПМО, вне клинических

исследований категорически не рекомендуется!

Таким образом, несмотря на поиски новых способов оптимизации терапии ХМЛ, ИМ в стандартной дозе в монорегиме остается препаратом первой линии терапии, а новые ИТК (нилотиниб или дазатиниб) должны применяться у пациентов с непереносимостью или резистентностью к ИМ. Критерии резистентности и непереносимости ИМ четко определены в упомянутых выше рекомендациях ELN. На сегодняшний день следование этим критериям в рутинной клинической практике позволяет наиболее эффективно использовать все имеющиеся в арсенале гематолога средства для лечения больных ХМЛ — ИМ, nilотиниб, дазатиниб и аллотрансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

ХРОНИЧЕСКИЕ Ph-НЕГАТИВНЫЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Подготовила канд. мед. наук М. А. Соколова

Из представленных на конгрессе ЕНА 2010 г. сообщений интерес заслуживают вопросы терапии больных с классическими Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ). Помимо гидроксимочевины (ГМ), которая используется как терапия первой линии при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии (эритремии), других терапевтических возможностей на сегодняшний день нет. Лечение первичного миелофиброза (ПМФ) паллиативно и направлено на уменьшение признаков болезни, таких как цитопения, при которой применяются кортикостероиды, даназол, рекомбинантные эритропоэтины, и спленомегалия, при которой с определенным успехом используются ГМ, даунорубин, облучение селезенки, спленэктомия. Однако эти методы лечения далеко не всегда эффективны, и ни один вид из применяемой в настоящее время терапии не изменил течения болезни у пациентов с ПМФ. Средняя продолжительность жизни больных с ПМФ в настоящее время составляет примерно 5 лет.

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании патофизиологии классических Ph-негативных ХМПЗ. Показано, что мутации гена *JAK2*, играющие ключевую роль в патогенезе болезни, служат потенциальной мишенью для терапии при ХМПЗ. В соответствии с этим в последние 3 года было разработано несколько ингибиторов *JAK2*, которые находятся сейчас на клинических испытаниях.

Один из исследуемых препаратов, INCB018424, является применяемым перорально сильным ингибитором тирозинкиназ *JAK1/JAK2*. В клинических испытаниях (II фаза) оценивали INCB018424 у 73 пациентов. Из них

было 34 больных с эритремией и 39 — с эссенциальной тромбоцитемией. Все больные были рефрактерны к ГМ. У пациентов с эритремией терапия INCB018424 привела к быстрой и устойчивой нормализации уровня гематокрита в 97 % случаев. Также быстро произошли нормализация числа лейкоцитов и тромбоцитов, уменьшение селезенки и таких симптомов, как зуд, оссалгия, погливовость.

С 1980-х годов продолжают применяться препараты интерферона- α (ИФН- α). Исследования обычных форм ИФН- α для лечения больных с эритремией и эссенциальной тромбоцитемией показали уменьшение потребности в кровопусканиях в 50–94 % случаев, 30–85 % пациентов обходились без кровопусканий. Терапия ИФН- α приводит к нормализации числа тромбоцитов у 70–100 % пациентов. Однако плохая переносимость, что может выражаться в слабости, гриппоподобном синдроме, аутоиммунных проявлениях и миелосупрессии, а также потребность в повторных инъекциях вызывают высокий уровень (30 %) прерывания лечения препаратами ИФН- α .

Пегилированные формы ИФН- α (ПЭГ-ИФН- α) имеют более длительный период полувыведения препарата, что уменьшает частоту инъекций и побочные действия. Имеются две формулы ПЭГ-ИФН- α : ПЭГ-ИФН- α 2b (ПегИнtron, «Шеринг-Плау») и ПЭГ-ИФН- α 2a (Пегасис, «Ф. Хоффман-Ля Рош»). Терапия ПЭГ-ИФН- α 2b показала значительную активность при лечении Ph-негативных ХМПЗ при минимальной токсичности. В двух клинических испытаниях, результаты которых докладывались на конгрессе, исследовали ПЭГ-ИФН- α 2a при эритремии и эссенциальной тромбоците-

мии (Kiladjian и соавт.) У 40 пациентов с эритремией, леченных ПЭГ-ИФН- α 2a (начальная доза 90 мкг/нед.) достигнут полный ответ при уровне гематокрита менее 45 % у мужчин и менее 42 % у женщин без кровопусканий, при отсутствии спленомегалии и нормального числе лейкоцитов ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($< 400 \times 10^9/\text{л}$). После наблюдения в среднем в течение 31 мес. полный ответ составил 94,6 %. Молекулярный мониторинг показал непрерывное снижение аллельной нагрузки гена *JAK2* V617F во время лечения у 90 % пациентов.

В другом испытании ПЭГ-ИФН- α 2a использовали у 40 пациентов с эритремией и 39 — с эссенциальной тромбоцитемией: молекулярные ответы наблюдались у 54 и 38 % пациентов соответственно. Молекулярный полный ответ (не выявляется мутация *JAK2* V617F) был достигнут у 14 % пациентов с эритремией и 6 % — с эссенциальной тромбоцитемией. Число и тяжесть осложнений были значительно меньше у пациентов, получавших начальную дозу препарата 90 мкг/нед.

Эти два исследования показали большую активность низких доз ПЭГ-ИФН- α 2a у пациентов с эритремией и эссенциальной тромбоцитемией с возможной эрадикацией мутантного клона — носителя мутации *Jak2*. Целью будущих исследований должно стать сравнение при этих заболеваниях эффективности ПЭГ-ИФН- α 2a и наиболее часто используемого препарата первой линии — ГМ.

Применение иммуномодулирующих препаратов относится к новым методам лечения больных ПМФ. Иммуномодуляторные лекарства (IMiDs) обладают одновременно антиангиогенной и цитокинмодулирующей активно-

стью. IMiDs повышают пролиферацию Т-клеток, продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИФН- γ , ингибируют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и ИЛ-6.

Талидомид был первым из IMiDs, оцененным при ПМФ. В дозе 100–500 мг он приводит к повышению уровня гемоглобина и уменьшению спленомегалии в 20–25 % случаев. Талидомид также повышает число тромбоцитов у 60–70 % пациентов с исходной тромбоцитопенией. Токсичность талидомида значительна, и большинство пациентов (50–90 %) не могут перенести долговременную терапию. Более низкие дозы талидомида (50 мг в сутки) улучшают результаты лечения и переносимость с меньшими побочными реакциями. Это дает возможность использовать талидомид в данной дозе в сочетании с глюкокортикоидами.

Леналидомид (CC-5013, Celgene) — аналог талидомида с увеличенной биологической активностью и отсутствием тератогенного и нейротоксического действия. Два клинических испытания (II фаза) оценивали леналидомид (10 и 5 мг/сут) при числе тромбоцитов менее 100 ×

10⁹/л у 68 пациентов с ПМФ. Получен следующий ответ: у 22 % больных восстановился уровень гемоглобина, у 33 % — нормализовался размер селезенки, у 50 % — восстановилось число тромбоцитов. Самые частые побочные эффекты включали нейтропению (III–IV степени — у 31 %), тромбоцитопению (III–IV степени — у 19 %), зуд (любой степени — у 28 %) и сыпь (любой степени — у 28 %).

Сейчас проходит несколько клинических испытаний ингибиторов JAK2 у пациентов с ПМФ. Ответы на лечение сначала наблюдались в виде уменьшения селезенки и симптомов интоксикации. Эти улучшения отмечаются у пациентов с мутацией JAK2 V617F и с диким типом JAK2. Значительное снижение аллельной нагрузки или уменьшение/исчезновение фиброза костного мозга и цитопении до сих пор выявлены не были. Отмечается уменьшение системных симптомов и спленомегалии. Однако большинство клинических исследований не показали снижения уровня провоспалительных цитокинов ингибиторами JAK2.

Терапия с помощью INCB018424 привела к значительному уменьшению селезенки (> 50 %) у 52 % пациентов с ПМФ уже через месяц после начала лечения. Ответившие имели значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α и эндотелиального фактора роста сосудов — VEGF) в плазме. Снижение аллельной нагрузки JAK2 V617F наблюдалось у меньшего числа пациентов. Не было уменьшения фиброза костного мозга. После наблюдения в среднем в течение 15 мес. 75 % пациентов продолжают получать лечение.

Сегодня мы все еще нуждаемся в лучшем понимании механизма действия этих препаратов при миело-пролиферативных заболеваниях. Проспективные рандомизированные исследования необходимы для выявления значения новых лекарственных средств по сравнению с традиционными препаратами. Большое число проводимых исследований среди Ph-негативных ХМПЗ, несомненно, приведет к улучшению результатов терапии и исходов у этих пациентов.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила канд. мед. наук Т.Е. Бялик

Доклады, касающиеся хронического лимфолейкоза, были посвящены следующим аспектам:

1. Прогностические факторы.
2. Терапия первой линии у пациентов моложе 65 лет.
3. Терапия пациентов с неблагоприятным прогнозом и рефрактерных случаев.
4. Новые препараты в терапии хронического лимфолейкоза.

Прогностические факторы

В последние годы в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) достигнут большой прогресс. Основным показателем эффективности терапии в настоящее время — достижение молекулярной ремиссии и длительного безрецидивного периода. Успехи терапии связаны с появлением большого количества новых таргетных препаратов — моноклональных антител, иммуномодулирующих препаратов, а также систематизацией выбора оптимальной тактики лечения, исходя из прогноза заболевания и соматического статуса

больного. Определение прогноза и возможной резистентности к терапии на ранних, а также продвинутых стадиях стало приоритетным направлением клинических исследований, посвященных ХЛЛ. На конгрессе ЕНА 2010 г. не было предложено каких-либо новых признаков с установленной достоверной значимостью для определения прогноза и планирования лечения, а уже имеющиеся подверглись тщательному анализу.

11 лет назад впервые было опубликовано сообщение об исследовании генов варибельного региона иммуноглобулинов и показано, что определение мутационного статуса у пациентов с ХЛЛ важно для прогнозирования течения болезни. Пациенты с отсутствием соматических гипермутаций имеют короткую продолжительность жизни и короткий безрецидивный период. В дальнейшем большинство ретроспективных исследований подтвердило значимость определения мутационного статуса, но это были гетерогенные популяции пациентов в ранних стадиях бо-

лезни, кроме того, мутационный статус не сохранил своего прогностического значения у флударабин-рефрактерных пациентов, леченных впоследствии алемтузумабом. Современная терапия частично нивелирует прогностическую значимость исследования мутационного статуса. Опираясь только на мутационный статус, трудно решить, когда начинать лечение, какую терапевтическую стратегию выбрать (наблюдение или активное лечение), определиться в выборе начальной и необходимости постиндукционной терапии (поддерживающее лечение, консолидация), и этот маркер сложно использовать как обуславливающий прогноз. В настоящее время определение мутационного статуса должно применяться только в клинических исследованиях.

Долгое время цитогенетическое исследование при ХЛЛ было неинформативным в связи с низкой пролиферативной активностью лейкозных лимфоцитов. С появлением методики флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) стало возможным исследова-

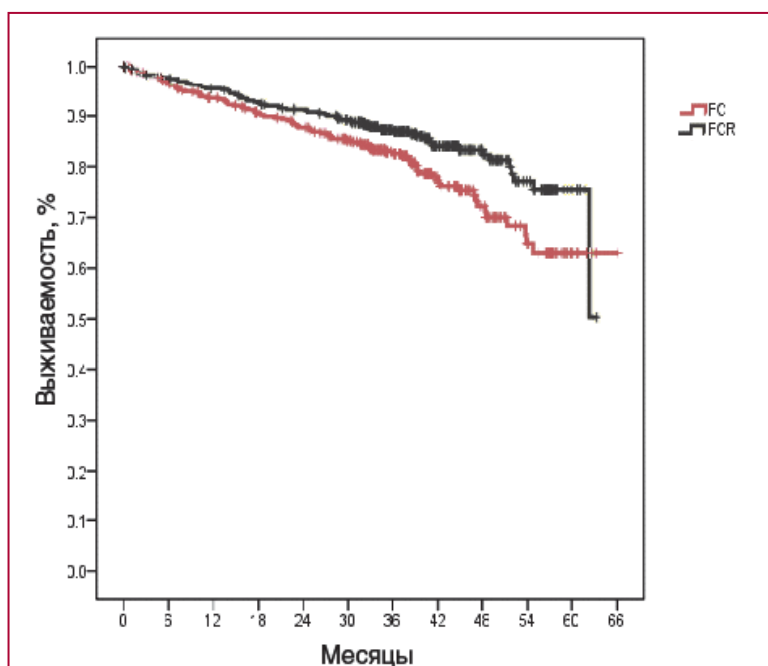


Рис. 1. Общая выживаемость больных ($n = 817$), получавших лечение по схемам FC и FCR (3 года после рандомизации, исследование CLL8)

ние хромосомных аномалий при ХЛЛ. Наиболее изучены с точки зрения прогностической значимости делеция длинного плеча хромосомы 11, делеция длинного плеча хромосомы 13, делеция короткого плеча хромосомы 17 и трисомия хромосомы 12. Делеция короткого плеча хромосомы 17 ассоциируется с наихудшим прогнозом. В настоящее время определению аномалии хромосомы 17 придается большое значение и любое рандомизированное исследование выделяет когорту пациентов, имеющих 17p-. Достижение длительной клиничко-гематологической, а также молекулярной ремиссии у этой группы больных служит высшей мерой эффективности исследуемого препарата. Делеция 17p- сопряжена с нарушением функции гена *Trp53*, в результате чего происходит накопление клеток с измененным геномом. Нарушение физиологической активности гена *Trp53* может быть связано как с 17p-, так и с мутацией гена *Trp53*. Del(17p) не всегда ассоциируется с мутацией гена *Trp53*. В 2,5–6,7 % случаев при отсутствии хромосомных аномалий наблюдалась мутация гена *Trp53*. Возможно, это те случаи, которые были отнесены к группе благоприятного прогноза, но имели необъяснимую рефрактерность к терапии. Определение мутации гена *Trp53* возможно при использовании методики FASAY. Внедрение технологии FASAY в стандарт обследования больных поможет улучшить клинические результаты терапии.

Терапия первой линии у пациентов моложе 65 лет

Рандомизированное исследование CLL8, сравнивавшее две лечебные

программы — FC и FCR — у первичных больных, показало неоспоримое преимущество режима FCR. Получены достоверные различия в отношении непосредственных (частота полных ремиссий, общего ответа) и отдаленных результатов (общая и безрецидивная выживаемость). Общий ответ при использовании режима FC составил 88,4 %, полные ремиссии — 21,8 %; при добавлении ритуксимаба (FCR) эти показатели были 95,1 и 44,1 % соответственно ($p < 0,01$). Общая выживаемость через 3 года после рандомизации составила в группе FC 82,5 %, FCR — 87,2 % ($p = 0,012$) (рис. 1). Медиана безрецидивной выживаемости через 3 года после рандомизации при режиме FC равнялась 32,8 мес., при FCR — 51,8 мес. ($p < 0,001$). 3-летняя безрецидивная выживаемость больных, получавших FC, составила 44,7 %, FCR — 64,9 % (рис. 2).

В настоящее время схема FCR является «золотым стандартом» для лечения первичных больных ХЛЛ моложе 65 лет. Наличие известных неблагоприятных прогностических факторов (высокий уровень β_2 -микроглобулина, экспрессия CD38, ZAP70, отсутствие соматических гипермутаций генов варибельного региона иммуноглобулинов) нивелируется при использовании режима FCR. Особенно показательна эффективность режима FCR при наличии неблагоприятных хромосомных аберраций, таких как делеция хромосомы 11. Общая выживаемость больных, имеющих делецию хромосомы 11, при лечении по схеме FC составила 82,6 %, FCR — 93,7 % при длительности наблюдения 36 мес.

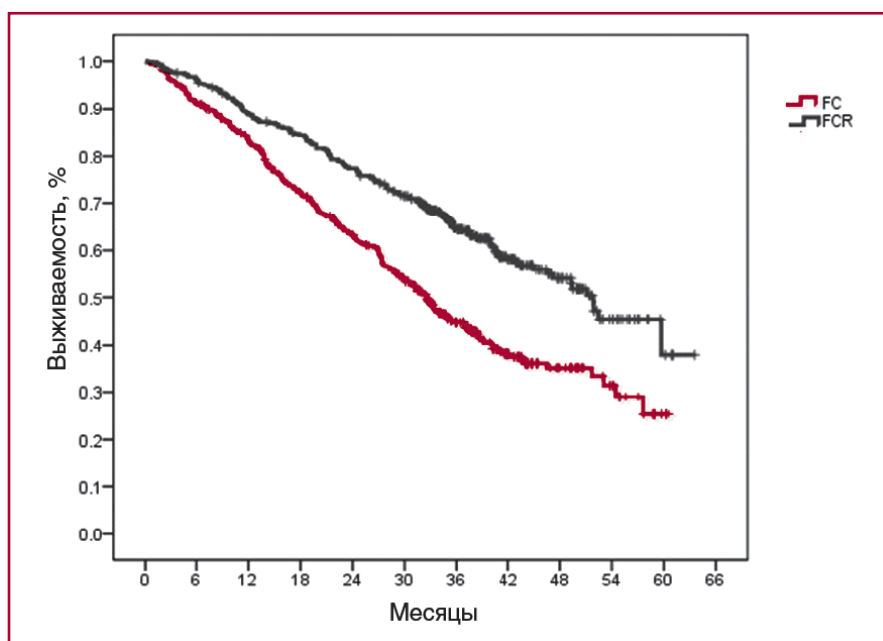
с момента рандомизации ($p < 0,05$), но при наличии аномалии 17p- общая выживаемость больных независимо от использованного режима остается низкой и составляет для FC 36,5 %, для FCR 38,1 %.

Терапия пациентов с неблагоприятным прогнозом и рефрактерных случаев

Клинические аспекты в основном касались пациентов с плохим прогнозом, имеющих высокий риск прогрессирования болезни. В качестве «front-line» терапии рассматривалось добавление митоксантрона к высокоэффективной схеме RFC (R-FCM). Исследование II фазы, проводимое испанской группой, у 72 пациентов моложе 70 лет показало, что при использовании схемы R-FCM полные ремиссии получены в 82 % случаев, из них 46 % — молекулярная ремиссия. Схема CFAR (ритуксимаб, циклофосфан, флударабин, алемтузумаб), впервые разработанная в M.D. Anderson Cancer Center, также высокоэффективна у рефрактерных больных: общий эффект составил 92 %, полные ремиссии — 70 %, время до прогрессирования болезни — 38 мес., у пациентов, имеющих делецию 17p-, — 18 мес.

Перспективно использование схемы FluCam как терапии второй линии ХЛЛ. В исследовании SAM314 показано, что при сочетании алемтузумаба и флударабина у больных, имевших рецидив или рефрактерных к первой линии терапии, общий эффект равнялся 84,8 %, полные ремиссии достигнуты у 30,4 % больных. Безрецидивная выживаемость составила 29,6 мес. При неблагоприятном прогнозе (наличие 17p-) хорошие результаты продемон-

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных ($n = 790$), получавших лечение по схемам FC и FCR (3 года после рандомизации, исследование CLL8)



стрировала схема CAMPred (сочетание кэмпаса с преднизолоном): при общем ответе, равном 86 %, полные ремиссии были достигнуты в 24 % случаев. Медиана общей выживаемости составила 23,5 мес., медиана безрецидивной выживаемости — 15 мес. В исследовании CLL206 также применялась схема CAMPred: 17 пациентов имели неблагоприятную хромосомную аномалию 17p-. В 37 % случаев были достигнуты полные ремиссии, медиана безрецидивной выживаемости составила 19 мес. Показано, что достижение молекулярной ремиссии существенно улучшает безрецидивный период и увеличивает продолжительность жизни.

Для достижения молекулярной ремиссии возможно использование консолидирующей терапии алемтузумабом. В исследовании CLL4B был включен 21 пациент с полной или частичной ремиссией после лечения флударабинсодержащими режимами. 11 пациентов получали алемтузумаб 30 мг 1 раз в сутки 3 раза в неделю, всего 12 нед. в качестве консолидирующего лечения, 10 пациентов находились под наблюдением без какого-либо лечения. У 5 из 11 получавших алемтузумаб была достигнута молекулярная ремиссия, а у 3 из 10 пациентов в контроле отмечалось прогрессирование. Медиана безрецидивной выживаемости в группе наблюдения составила 20,6 мес., в группе больных, получавших консолидацию, медиана не достигнута за период наблюдения 48 мес. В исследовании CLL207 включено 47 пациентов с полной или частичной ремиссией после лечения флударабинсодержащими режимами. Все пациенты получали алемтузумаб в качестве консолидации 6–12 нед. В настоящее время данные

24 пациентов доступны для анализа и у 75 % (18 пациентов) достигнута молекулярная ремиссия. Финальный отчет будет доложен на ASH 2010 г.

Консолидирующая терапия алемтузумабом не включена в клинические рекомендации по лечению пациентов с ХЛЛ, тем не менее результаты этих исследований очень обнадеживающие.

Новые препараты в терапии хронического лимфолейкоза

GA 101 — гуманизированное гликозилированное моноклональное антитело к антигену CD20 II типа. В преclinical испытаниях было показано, что GA 101 в большей степени стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность по сравнению с ритуксимабом. 13 пациентов с рефрактерным ХЛЛ получали GA 101, и у 8 (62 %) была достигнута частичная ремиссия. В настоящее время проводится исследование CLL11, которое имеет три рандомизационных группы: GA 101 (1000 мг) в 1, 8 и 15-й дни 1-го цикла и в 1-й день 2–6-го цикла + хлорамбуцил (0,5 мг/кг) в 1, 15 и 28-й дни; ритуксимаб (375 мг/м²/500 мг/м²) + хлорамбуцил (0,5 мг/кг) в 1, 15 и 28-й дни.

В исследование планируется включить 780 первичных пациентов с ХЛЛ.

Офатумумаб — моноклональное антитело к антигену CD20, содержащее только человеческий иммуноглобулин G. У офатумумаба (Арзерра) в большей степени выражены антителозависимая клеточная цитотоксичность и комплементзависимый лизис клеток по сравнению с ритуксимабом.

59 пациентов с ХЛЛ, рефрактерных к флударабину и ритуксимабу,

получали лечение офатумумабом в начальной дозе 300 мг с последующей эскалацией до 2000 мг. Общий ответ составил 58 %, общая выживаемость — 13,7 мес., безрецидивная выживаемость — 5,7 мес.

79 пациентов с ХЛЛ, рефрактерных к флударабину, у которых применение алемтузумаба было затруднительным из-за массивных лимфоузлов, получали офатумумаб; общий эффект составил 47 %, общая выживаемость — 15,4 мес.

Бендамустин в сочетании с ритуксимабом у рефрактерных пациентов и пациентов с рецидивами также дает обнадеживающие результаты. У 81 пациента с рецидивом ХЛЛ после терапии сочетанием бендамустина и ритуксимаба (Б + Р) общий ответ составил 77 %, полных ремиссий было 15 %. При использовании бендамустина в качестве терапии первой линии у 110 больных ХЛЛ общий ответ равнялся 90,9 %, полных ремиссий в этой группе было 32,7 %.

Также исследуется комбинация бендамустина и алемтузумаба в терапии рефрактерных или имеющих рецидив пациентов с ХЛЛ. Это многоцентровое исследование, в котором сравнивают две дозы бендамустина (50 или 70 мг в 1-й, 2-й дни) в сочетании с алемтузумабом.

В настоящее время проводится рандомизированное исследование CLL10, в котором сравниваются два режима: FCR и бендамустин в сочетании с ритуксимабом.

Лумиксимаб (анти-CD23) ингибирует секрецию IgE *in vitro* и индуцирует апоптоз. Комбинация RFC + лумиксимаб показала перспективные результаты. Из 7 пациентов с про-

грессированием ХЛЛ в 3 случаях были получены полные ремиссии, в 3 — частичные. Однако крупное рандомизированное исследование по сравнению комбинации RFC + лумиксимаб и только RFC было закрыто, т. к. в промежуточном анализе не были показаны достоверные различия.

Талидомид в качестве единственного агента при ХЛЛ показал низкую эффективность и высокую токсичность. Комбинация талидомида и флударабина не имела преимуществ по сравнению с другими флударабинсодержащими режимами.

Применение леналидомида у пациентов с ХЛЛ демонстрирует более обнадеживающие результаты. 45 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением ХЛЛ получали леналидомид в дозе 25 мг каждые 21–28 дней. После 6–8 циклов общий ответ составил 47 %, полные ремиссии были достигнуты у 9 % больных.

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМ

Подготовили канд. мед. наук Л. С. Аль-Ради, канд. мед. наук Е. А. Барях

На конгрессе д-ром E. Zussa были представлены данные Международной исследовательской группы экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG). Около $\frac{1}{3}$ всех лимфом — экстранодальные, т. е. не вовлекающие в опухолевый процесс лимфоузлы, селезенку, костный мозг, и поражают органы, не имеющие в своей нативной структуре лимфоидной ткани. До сих пор обсуждаются критерии диагноза первичной экстранодальной лимфомы. Экстранодальная лимфома (ЭЛ) — лимфома экстранодальной или экстралимфатической локализации. В соответствии с классификацией Ann Arbor миндалины, тимус, вальдейерово кольцо, селезенка, аппендикс и пейеровы бляшки тонкой кишки относятся к лимфатическим органам. В то же время многие клиники пользуются определением, согласно которому ЭЛ — это лимфомы, возникающие вне лимфоузлов. Остается спорным вопрос о включении III и IV стадий с преимущественным экстранодальным поражением в группу ЭЛ.

ЭЛ может возникать в любом органе, но наиболее часто отмечается вовлечение ЖКТ (около 30 % случаев). По данным международного регистра рака, самыми частыми локализациями экстранодальной неходжкинской лимфомы (НХЛ) являются кожа (18 %), желудок (17 %), головной мозг (10 %) и тонкая кишка (7 %). Распределение по возрасту и полу при ЭЛ различается в зависимости от локализации лимфомы. Так, ЭЛ яичка и щитовидной железы чаще встречается у пациентов старше 50 лет, а ЭЛ печени и кишечника — у молодых лиц. Слюнные железы и щитовидная железа чаще страдают у женщин, а кишечник и легкие — преимущественно у мужчин. Прогноз при лечении ЭЛ зависит от гистологической принадлежности опухоли (диффузная В-крупноклеточная лимфома [ДВККЛ], MALT-лимфома, пе-

риферическая Т-клеточная лимфома) и первичного органного поражения. По данным IELSG, 10-летняя выживаемость при MALT-лимфоме желудка составляет около 95 %, MALT-лимфомах других локализаций — 90 %, ДВККЛ желудка — 60 %, ДВККЛ кишечника — 50 %, ДВККЛ яичка — 27 %, головного мозга — 10 %.

Таким образом, основной терапевтической проблемой остается оптимизация терапии ДВККЛ головного мозга и яичка.

ДВККЛ яичка составляет 5 % всех опухолей яичка и 1–2 % всех НХЛ. В то же время лимфома — наиболее часто встречающаяся опухоль у мужчин старше 60 лет. 80–90 % случаев представлены ДВККЛ, реже — лимфомой Беркитта, Т-клеточной и фолликулярной лимфомой. Для первичной лимфомы яичка характерно метастазирование в ЦНС (головной мозг) и контралатеральное яичко. IELSG проведено ретроспективное исследование, оценена выживаемость 373 пациентов с первичной ДВККЛ яичка. Медиана возраста составила 66 лет, 79 % пациентов имели I–II стадию заболевания. Системная химиотерапия проведена 75 % больных, профилактическое облучение мошонки — 34 %, профилактическое интратекальное введение цитостатиков — 18 %, высокие дозы метотрексата получили 6 % пациентов. 5-летняя общая выживаемость составила 48 %, 10-летняя — 27 %. Мультивариантный анализ показал, что благоприятный международный прогностический индекс (PI), отсутствие В-симптомов, применение антрациклинсодержащих режимов химиотерапии, профилактическое облучение мошонки связаны с более благоприятным прогнозом заболевания, улучшением общей и безрецидивной выживаемости. Применение СНОР-подобных курсов химиотерапии в сочетании с профилактическим облучением мошонки и интратекальным

введением цитостатиков позволило добиться 3-летней общей выживаемости в 88 % случаев (35 пациентов, медиана возраста — 58 лет).

Подведены итоги исследования IELSG-10, в соответствии с которым всем пациентам с ДВККЛ яичка проведено 3 курса по программе R-СНОР с еженедельным интратекальным введением метотрексата в дозе 12 мг, всего 4 введения. Далее осуществлялось рестадирирование: пациентам с I стадией заболевания, достигшим полной ремиссии (ПР), проводилось 3 курса R-СНОР и облучение мошонки в дозе 25–30 Гр; больным со II стадией и ПР — 3 курса R-СНОР и лучевая терапия (ЛТ) на область мошонки и зоны первичного поражения в дозе 30–35 Гр. При достижении частичного ответа после 3 курсов R-СНОР проводилось дополнительно 5 аналогичных курсов (суммарно 8 курсов R-СНОР), при достижении ПР следовала ЛТ на область мошонки и вовлеченные зоны в дозе 30–35 Гр, при частичной ремиссии — в дозе 35–45 Гр. 4-летняя общая выживаемость составила 85 %. В настоящее время предложен следующий дизайн исследования (IELSG-30): 1–15-я неделя — 6 курсов R-СНОР-21 + интратекальное введение депоцита в дозе 50 мг в 1-й день, 2–5 курсов; 18–22-я неделя — метотрексат 1,5 г/м² дважды с интервалом 2 нед.; с 24-й недели — облучение мошонки.

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) составляет 1,5–6,6 % всех интракраниальных опухолей и 1 % всех НХЛ. У ВИЧ-инфицированных пациентов ПЛЦНС встречается значительно чаще — 2–12 % случаев. В настоящее время в связи с плохим прогнозом и низкими результатами лечения остается актуальным ряд вопросов: какой наилучший режим химиотерапии, необходимо ли применение ритуксимаба в лечении ПЛЦНС, показано ли интратекальное введение цитостатиков, роль ЛТ (не-

обходимость ее проведения в качестве консолидации, дозы, временные параметры, профилактика и коррекция нейротоксичности), целесообразно ли проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Предложен протокол многоцентрового исследования IELSG-32 с рандомизацией на три группы. Первая группа включает 4 курса высоких доз метотрексата и цитозара (Ara-C + MTX), вторая — Ara-C + MTX + ритуксимаб, третья — Ara-C + MTX + тиотепа. Далее проводится рестадирирование; при достижении полной, частичной ремиссии или стабилизации заболевания проводится вторая рандомизация на две группы: первая — краниальное облучение в дозе 36 Гр с или без дополнительного облучения исходного очага в дозе 9 Гр, вторая — аутоТГСК с кондиционированием в режиме BCNU + тиотепа. При прогрессировании заболевания или высокой токсичности химиотера-

пии выполняется краниальное облучение в дозе 40 Гр с или без облучения первичного очага.

Продолжаются поиски оптимизации лечения одной из наиболее часто встречающихся лимфатических опухолей — фолликулярной лимфомы (ФЛ). Известно, что добавление ритуксимаба к различным режимам первой линии химиотерапии ФЛ (СVP, СНОР, FMC и др.) увеличивает общую выживаемость и время до прогрессии. Поддерживающая терапия ритуксимабом в ремиссии ФЛ (первой и после рецидива) может улучшать качество и продолжительность ремиссии, увеличивая бессобытийную выживаемость. В связи с этим стандартом первой линии терапии ФЛ считается химиотерапия + R с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом. Режимы и длительность поддерживающей терапии ритуксимабом еще уточняются (продолжаются 4 международных исследования), в настоящее время принят режим поддерживающего

введения ритуксимаба 375 мг/м² 1 раз в 2–3 мес. в течение 2 лет после получения ремиссии.

Закончена II фаза исследования, показавшего высокую эффективность сочетания ритуксимаба и бендамустина при зрелоклеточных лимфомах, и начата III фаза исследования для сравнения эффективности ритуксимаба + бендамустин (ритуксимаб — стандартная доза, бендамустин — 90 мг/м² в 1-й, 2-й дни) и R-СНОР в качестве первой линии терапии зрелоклеточных лимфом, в т. ч. ФЛ. В исследование включены первичные больные с III и IV стадиями, имеющие показания к началу терапии. К настоящему времени в исследование вошло 513 пациентов, в т. ч. 179 больных ФЛ с медианой возраста 60 лет. Показана меньшая токсичность режима ритуксимаб + бендамустин (за исключением кожных реакций — эритема и крапивница), а также улучшение выживаемости без прогрессирования болезни в 1,5 раза.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю. М. Кучма

В образовательной программе 15-го конгресса ЕНА по множественной миеломе (ММ) были представлены три лекции.

Первая лекция «Влияние биологии миеломы на прогноз заболевания» была прочитана Н. Avet-Loiseau из Университетского госпиталя Нанта (Франция).

Классические прогностические параметры

Первым статистически доказанным фактором, влияющим на прогноз при ММ, был уровень креатинина, отражающий почечную недостаточность. Почечная недостаточность, как правило, связана с отложением свободных легких цепей в почечных канальцах. Почему некоторые пациенты на момент диагностики заболевания имеют очень высокий уровень креатинина и нуждаются в диализе, а другие — нет, до сих пор до конца неясно.

Известно, что некоторые биохимические характеристики самих легких цепей способствуют образованию их депозитов в почках. Важно подчеркнуть, что внешние факторы, такие как обезвоживание, гиперкальциемия, инфекции или нестероидные противовоспалительные средства

(НПВС), могут оказывать серьезное воздействие на функцию почек. Почечная недостаточность препятствует оптимальному применению препаратов с почечной элиминацией, что приводит к применению субоптимальных терапевтических схем и отрицательному влиянию на долгосрочные результаты. Другим существенным показателем, часто наблюдаемым при установлении диагноза, служит гиперкальциемия. Приводя к дегидратации, она может ухудшить функцию почек. Однако на фоне современного лечения гиперкальциемия рассматривается как слабый прогностический параметр.

Одним из мощнейших прогностических факторов, влияющих как на выживаемость без прогрессии (ВБП), так и на общую выживаемость (ОВ), является высокий уровень сывороточного β_2 -микроглобулина. β_2 -микроглобулин экспрессируется на поверхности плазматических клеток и может отрываться от клеточной мембраны, поэтому в сыворотке крови он высоко коррелирует с опухолевой массой. Однако, поскольку β_2 -микроглобулин выводится с мочой, почечная недостаточность приводит к увеличению его уровня. Многие исследования показали, что β_2 -микроглобулин служит

значимым прогностическим фактором как при обычной химиотерапии, так и у пациентов, получавших высокие дозы мелфалана. β_2 -микроглобулин лежит в основе Международной системы стадирования (International Staging System, ISS), созданной в 2005 г. На основании анализа большого количества клинических исследований было показано, что сочетание уровня β_2 -микроглобулина и альбумина дает высокоинформативную прогностическую модель. Эта модель в настоящее время широко применяется в клинических исследованиях для описания популяции больных. Она касается и прогноза пациентов, получающих новые препараты, такие как талидомид, бортезомиб и леналидомид.

Морфология плазматических клеток также связана с прогнозом. Однако основная проблема морфологической классификации — воспроизводимость. Некоторые исследования показали, что цитопения, особенно анемия и тромбоцитопения, также предвещает плохой прогноз. Роль плазматических клеток в этих цитопениях не совсем понятна. Костный мозг редко бывает полностью замещен плазматитами. Очевидно, что плазматические клетки и микроокружение производят факторы, которые

подавляют нормальный эритропоэз и мегакариоцитопоэз.

Неблагоприятное влияние на прогноз оказывает повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и других белков острой фазы. Эти белки на самом деле отражают роль интерлейкина-6 (ИЛ-6), секретируемого микроокружением. Связываясь со специфическими рецепторами на мембране клеток, ИЛ-6 производит антиапоптотический и пролиферативный сигналы и дает плазматическим клеткам преимущество в выживаемости. Высокий уровень СРБ и/или ИЛ-6 предсказывает плохой исход.

Некоторые публикации предлагают изотип IgA в качестве плохого прогностического фактора. Другими исследованиями этот вывод не подтверждается. Роль изотипа IgA в прогнозе множественной миеломы (ММ) не до конца ясна. Она может быть обусловлена тем, что 50 % пациентов с IgA-миеломой имеют транслокацию t(4;14), которая служит значимым прогностическим фактором.

Так же как при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при ММ коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Этот фактор, вероятно, отражает как опухолевую массу, так и пролиферацию.

Редкие случаи, когда у пациентов изначально выявляются циркулирующие плазматические клетки (более 20 % всех лейкоцитов или более $2 \times 10^9/\text{л}$), рассматриваются как первичный плазмноклеточный лейкоз. Плазматические клетки в этих случаях, вероятно, отличаются набором антигенов на поверхности, которые способствуют выходу их из костного мозга. Эти пациенты обычно отличаются очень короткой выживаемостью. Хотя миелома считается накопительной и «непролиферативной» болезнью, пролиферация плазмочитов — четкий прогностический фактор. Она может быть оценена по индексу метки, который является значимым прогностическим фактором выживаемости. Другим методом оценки пролиферации является цитогенетическое исследование. Несмотря на хромосомные изменения практически у 100 % пациентов, кариотип прогностически изменен только в 10–30 % случаев. Этими пациентами с информативными цитогенетическими изменениями на самом деле являются больные с более высоким пролиферативным индексом. Многие исследования показали, что значительная пролиферация предсказывает короткую выживаемость. В последнее время

высокий уровень свободных легких цепей в сыворотке, как было показано в одном исследовании, ассоциируется с быстрым рецидивом. Этот факт нуждается в подтверждении.

Цитогенетические факторы

Хромосомные изменения также служат весьма значимым прогностическим параметром. Первыми были выделены гиподиплоидия и делеция или (чаще) моносомия хромосомы 13, известная как del(13). Основным недостатком цитогенетического анализа связан с низким пролиферативным индексом, обычно наблюдаемым при миеломе. Как следствие, прогноз на основании цитогенетических изменений возможен только у 10–30 % пациентов.

Второй проблемой является то, что некоторые важные хромосомные изменения не могут быть выявлены кариотипированием (скрытые транслокации). Преодолеть это удастся методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Важно подчеркнуть, что FISH не может быть выполнена на окрашенных клетках костного мозга. Прежде чем выполнить FISH-анализ, плазматические клетки должны быть отсортированы или промаркированы иммунофлуоресцентной меткой на цитоплазматические легкие цепи либо морфологически с использованием конкретного программного обеспечения анализа изображения. Выявляемая у 40–50 % пациентов del(13) предсказывает короткие ВВП и ОВ. Однако, как показали недавние исследования, del(13) не является независимым прогностическим параметром. Ее прогностическая роль на самом деле связана с часто сопутствующими ей транслокациями t(4;14), t(14;16) или делецией короткого плеча 17 хромосомы.

Специфическая для миеломы t(4;14) предсказывает очень плохой исход. Эта транслокация приводит к нарушению регуляции двух генов, расположенных на коротком плече хромосомы 4. Первым был определен ген рецептора 3 для фактора роста фибробластов (*FGFR3*), который перемещается на хромосому 14. При этом наблюдается гиперэкспрессия *FGFR3*, что ведет к клеточной пролиферации. Вторым ген — *MMSET* (multiple myeloma-SET domain gene). Нарушение регуляции *MMSET* происходит в 100 % случаев t(4;14), что делает этот ген вероятной основной мишенью транслокации. Многие исследования показали, что t(4;14), которая наблюдается у 15 % больных, связана с плохим прогнозом. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ)

у вновь выявленных молодых пациентов с t(4;14), получавших высокие дозы мелфалана, составляла 21 мес. по сравнению с 37 мес. у пациентов без транслокации ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты наблюдались в отношении ОВ (41 vs 65 мес.; $p < 0,0001$). Подобное прогностическое воздействие было установлено для транслокации t(14;16), хотя очень мало исследований было направлено на эту аномалию, вероятно, из-за ее редкой встречаемости (< 5 % больных). Эта транслокация приводит к гиперэкспрессии гена *MAF* на хромосоме 16.

Еще одним важным прогностическим фактором служит потеря части короткого плеча хромосомы 17 (del(17p)). Наблюдаемая примерно у 10 % пациентов с вновь диагностированной ММ del(17p) приводит к потере большей части ее короткого плеча. Следовательно, многие гены, расположенные в этом хромосомном регионе, будут удалены, в результате чего удаленную мишень трудно идентифицировать. Del(17p) связана с особо неблагоприятным прогнозом как при обычной, так и высокодозной терапии. Например, в условиях высокодозной терапии медиана БСВ была 15 мес. (35 мес. в контрольной популяции; $p < 0,0001$), а ОВ составила 22 мес. (по сравнению с недостигнутой у пациентов без делеции; $p < 0,0001$).

Прогностическое влияние других хромосомных аномалий либо нейтральное, либо еще не подтверждено. Например, гипердиплоидность, которая наблюдается более чем у 50 % пациентов, или транслокация t(11;14) (20 % пациентов) прогностически нейтральны. В некоторых из последних публикаций высказано предположение, что новые препараты (талидомид, бортезомиб, леналидомид) могут преодолеть неблагоприятное влияние этих прогностических факторов. Это верно для бортезомиба и t(4;14). Бортезомиб улучшает БСВ и ОВ у пациентов с t(4;14). Противоречивые результаты были опубликованы для del(17p) и бортезомиба. В отношении леналидомида одно исследование свидетельствует об улучшении выживаемости у больных с t(4;14), но не с del(17p), тогда как другие не подтвердили этот факт.

Совсем недавно прогноз стал определяться использованием геномных методов, таких как профиль экспрессии генов и SNP-метод. Было показано, что специфический набор из 70 генов при наличии признаков дисрегуляции предсказывает короткие БСВ и ОВ. Этот набор определили в небольшой группе пациентов (13 %) с особо неблагопри-

ятым исходом. Может ли этот набор генов быть использован для выявления больных с неблагоприятным прогнозом независимо от лечения, все еще обсуждается, т. к. он был представлен с очень своеобразной стратегией лечения (так называемой Total Therapy) и ее распространение на других пациентов должно быть проверено. У пациентов с обычной стратегией лечения использован аналогичный подход и определен другой набор из 15 генов, предсказывающий короткую выживаемость. Поскольку два исследования использовали различные платформы микрочипов, они не могут быть сопоставлены. IFM (International Foundation Myeloma) также опубликовала большой анализ использования SNP-метода. Это исследование продемонстрировало, что хромосомные аномалии присутствуют у всех пациентов, а также предложило новую прогностическую модель.

В заключение подчеркнем, что самыми надежными прогностическими факторами при ММ являются уровень β_2 -микроглобулина (или стадия ISS) и генетические/геномные изменения. Комбинация уровня β_2 -микроглобулина (или стадии ISS) с t(4;14) и del(17p) — вероятно, лучшая классическая ассоциация для прогноза заболевания.

Вторая лекция «**Риск-адаптированная терапия множественной миеломы**» была представлена А. К. Stewart из клиники Мейо (США).

Современные комбинированные химиотерапевтические подходы заметно улучшили терапию ММ. Общий уровень ответов достигает 80–90%. Частота полного ответа (ПО) после индукционной химиотерапии даже без пересадки стволовых клеток за последние годы увеличилась с 3–8 до 35–40%, а в некоторых исследованиях при сочетании индукционной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток — более 70%. Достижение стойкого ПО все чаще и чаще коррелирует с выживаемостью, и поддержка стратегии, которая увеличивает глубину и длительность ответа, растёт. Однако, несмотря на высокую частоту ответа, у большинства пациентов продолжают развиваться рецидивы, особенно у тех, которые относятся к группе высокого риска. Кроме того, использование высокодозной химиотерапии мелфаланом разделяет пациентов на две группы с различным терапевтическим подходом в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний.

Возраст и сопутствующие заболевания

С клинической точки зрения возраст пациента, наличие сопутствующих

заболеваний и отдаленность пациента от лечебного центра более всего влияют на индивидуальный выбор лечения. Высокие дозы мелфалана с поддержкой стволовыми клетками, как правило, применяются только у молодых пациентов (< 70 лет) без сопутствующих заболеваний. Пожилые пациенты в возрасте 70–75 лет, которые являются «физиологически молодыми», могут благополучно пройти эту процедуру и иногда при высокой мотивации также переводятся в центр трансплантации. Однако на самом деле, поскольку ММ чаще встречается у пожилых лиц, всего лишь $\frac{1}{3}$ больных получает высокие дозы мелфалана и трансплантацию. Сопутствующие заболевания могут также препятствовать применению высоких доз мелфалана как стратегии, а наличие почечной недостаточности может повлиять на медикаментозную терапию леналидомидом, который выводится через почки.

Лабораторные показатели и генетика

В этом разделе лекции в основном повторяются факты, изложенные в предыдущей лекции.

Факторы, инициирующие ММ

Иницирующие ММ события обнаруживаются у больных с моноклональной гаммапатией неопределенного значения. Однако самих по себе этих событий недостаточно, чтобы вызвать клинически выраженную миелому. Продолжается поиск объяснений прогрессии до активной формы болезни и плохого прогноза, связанного с транслокациями генов IgH. Исследования, проведенные в клинике Мейо, показали, что это обусловлено склонностью к геномной нестабильности опухолевого клона при ММ высокого риска и более быстрым переходом к вторичным событиям. Они включают удвоение хромосомы 1, делецию гена белка р53 на хромосоме 17, гиперрегуляцию гена *Myc*, мутации гена *Ras* и мутации в многочисленных звеньях пути NFκB. Плохой прогноз при делеции гена белка р53 не преодолевается любым из новых препаратов, в т. ч. леналидомидом, бортезомибом или комбинированной терапией, включающей тандемную аутологичную пересадку стволовых клеток. Мутации в генах пути NFκB могут быть связаны с более высокой частотой ответов на ингибиторы протеасом.

Классификация рисков при множественной миеломе (mSMART)

С учетом особенностей, отмеченных выше, важно разделение

пациентов на генетические подтипы, которые значительно отличаются по прогнозу и исходу. Наиболее удобным и воспроизводимым способом для этого является FISH-тестирование. Точность прогноза увеличивается с использованием сывороточных β_2 -микроглобулина и ЛДГ. В клинике Мейо используется mSMART-алгоритм, который подразделяет вновь выявленных пациентов на группу высокого риска (25%) при наличии del(17p), t(4;14), t(14;16), del(13), гиподиплоидности, а также с индексом метки плазматических клеток 3% и более, и группу стандартного риска (75%) при всех других цитогенетических аномалиях, включая гипердиплоидность, t(11;14) и t(6;14). Дополнительную информацию можно получить в Интернете по адресу: www.msmaart.org. Профиль экспрессии генов — самый мощный прогностический показатель при ММ. Этот метод выявляет высокий риск у 14% всех пациентов, затрагивает все генетические начальные события и отражает наличие событий, определяющих прогрессию, которые способствуют плохому прогнозу.

Выбор индивидуальной терапии

Наличие генетических аномалий плазматических клеток в сочетании с легко доступными показателями крови β_2 -микроглобулина и ЛДГ, возраст пациента, сопутствующие заболевания, расстояние от больницы, необходимость в сборе стволовых клеток — факторы, которые следует принимать во внимание при принятии индивидуальных терапевтических решений. Этот алгоритм иногда включает определенные препараты и различную длительность терапии.

Бортезомиб

Пациенты с делецией хромосомы 13, получающие дексаметазон, имеют меньшую выживаемость, чем пациенты без этой делеции. Предположение, что бортезомиб может нивелировать прогноз у больных из группы высокого риска, появилось уже после исследования II фазы, в котором ответ и выживаемость больных с и без делеции хромосомы 13 были похожими. В основном исследовании III фазы (VISTA), сравнивавшем мелфалан с бортезомибом у пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ, частота полных ответов была аналогичной среди 26 пациентов с высоким генетическим риском и 142 пациентов со стандартным риском. Эти группы также имели одинаковое время до прогрессирования и ОВ. Следует отметить,

однако, что в ходе исследования VISTA число больных с цитогенетическим профилем высокого риска было небольшим и отсутствие разницы в клинических исходах может быть связано с недостаточным объемом выборки. В настоящее время анализируется ВБП и ОВ пациентов моложе 65 лет, получающих 4 цикла терапии бортезомиб + дексаметазон, затем высокие дозы мелфалана с последующей аутоТГСК. В отличие от исследования VISTA, пациенты с t(4;14) по-прежнему показывают более короткие ВБП (25 vs 35 мес.; $p = 0,006$) и ОВ (медиана не достигнута; $p = 0,003$), чем у пациентов без транслокаций.

Сравнение собственного опыта автора публикации с имеющимися данными показывает следующее: собственный опыт нашей клиники аналогичен французскому в том, что пациенты с высоким риском по алгоритму mSMART, получающие циклофосфан, бортезомиб и дексаметазон, имеют меньшую ВБП. Если сравнивать наши собственные исследования с данными IFM и VISTA, количество доз бортезомиба различны: 16 доз в клинике Мейо и когортах IFM по сравнению с 52 теоретическими дозами в ходе исследования VISTA. Предполагается, что бортезомиб может преодолеть плохой прогноз t(4;14) только в долгосрочной терапии. Этим можно объяснить и то значительное улучшение исходов лечения у пациентов с t(4;14), о котором сообщает группа Little Rock, проводившая поддерживающую терапию VRD в течение 2-летнего периода.

Леналидомид

Иммуномодулирующие препараты включают талидомид, леналидомид и помалидомид. Во всех 3 исследованиях, которые показывали роль риск-стратификации в отношении пациентов, леченных леналидомидом, разделение результатов по генетическим факторам риска было достаточно очевидным. Это частично объясняется благоприятным исходом у пациентов с заболеванием без высокого риска. В частности, при ретроспективном анализе 100 вновь выявленных пациентов, леченных изначально леналидомидом и дексаметазоном, медиана ВБП была значительно короче в группе с высокой степенью риска mSMART (18,5 vs 36,5 мес.). Среди пациентов, леченных леналидомидом как в первой линии, так и при рецидиве, наличие факторов высокого риска считается прогностическим, леналидомид не преодолевает высокий риск. С другой стороны, пациенты с ММ из группы

стандартного риска могут сохранять высокое качество жизни при эффективности леналидомида и низких дозах дексаметазона.

Некандидаты на трансплантацию

Для пожилых пациентов, которые имеют тяжелые сопутствующие заболевания или не хотят подвергаться высокодозной терапии, низкие дозы мелфалана и преднизолон (МР) по-прежнему остаются стандартом лечения. Общий интерес представляет наблюдение, показавшее, что использование высоких доз кортикостероидов, особенно дексаметазона, как правило, малоценно и может фактически быть вредным у пожилых пациентов. Например, мелфалан или талидомид в комбинации с высокими дозами дексаметазона в целом приводят к большему уровню первоначальных ответов, чем МР, но имеют аналогичную или худшую ОВ из-за токсичности терапии и увеличивают летальность, связанную с терапией. Использование только МР, вероятно, хуже МР в сочетании с талидомидом, леналидомидом или бортезомибом.

В связи с этим 7 рандомизированных испытаний III фазы рассмотрели МР против МР + талидомид (МРТ), МР + бортезомиб (МРВ) или МР + леналидомид (МРЛ). Во всех этих испытаниях в группе МР + новый препарат была более высокая частота ответов, большая глубина ремиссий с более частыми ПО и, в большинстве работ, улучшение ВБП. В 3 из 5 исследований МРТ повысилась ОВ. Метаанализ показал, что МРТ действительно способствует улучшению ОВ, особенно когда низкие дозы талидомида эффективны и когда лечение продолжается в течение более длительного периода. МРВ также превосходит МР как в плане реагирования, так и ВБП и ОВ. Ограниченное во времени исследование МРР, не показавшее лучшую ВБП, чем МР, несмотря на более высокую первоначальную частоту ответов, вероятно, отражает увеличенную токсичность. Однако, когда МРР назначается с поддержкой леналидомидом (МРР-Р), ВБП резко улучшается. ОВ для МРР и МРР-Р в сравнении с МР пока не проанализирована. Пока неизвестно, какие из этих комбинаций (МРТ, МРВ) лучше, и поэтому такие аргументы, как предпочтение больным пероральной терапии, наличие почечной недостаточности, наличие высокого генетического риска, одобрение регулирующих органов, в совокупности определяют выбор терапии.

В целом для некандидатов на трансплантацию МРТ превосходит

МР и служит терапией выбора. Данные о МРР еще анализируются, и в рандомизированном исследовании изучают значение МРТ-Т по сравнению с МРР-Р. Для пациентов с генетически высоким риском клиника Мейо рекомендует МРВ, поскольку рандомизированное исследование позволяет предположить, что бортезомиб может улучшить неблагоприятное влияние высокого риска генетических изменений. Приводится алгоритм терапевтического подхода для некандидатов на трансплантацию в зависимости от группы риска.

Молодые пациенты

Учитывая приведенные выше данные, следует поддержать использование бортезомиба у пациентов с высоким риском. Хотя это не может полностью преодолеть высокий риск, но, как представляется, может несколько сгладить негативные эффекты t(4;14) и, в меньшей степени, делеции *Trp53*. Конечно, мы хотели бы рекомендовать включение бортезомиба в режим лечения для пациентов с известным высоким риском. Для больных со стандартным риском заболевания и хорошим прогнозом мы предпочитаем использовать леналидомид или последовательную терапию. Применение леналидомида и дексаметазона может рассматриваться в группе пациентов стандартного цитогенетического риска, которые боятся делать трансплантацию. Аргументом в пользу этого служит то, что леналидомид препятствует сбору стволовых клеток, продолжительность терапии ограничена, требуется перерыв в лечении перед мобилизацией стволовых клеток. Важно подчеркнуть, что мы предпочитаем использовать все доступные эффективные лекарственные средства на ранних стадиях болезни пациента независимо от их генетического риска, но прежде всего применяем индукцию на основе бортезомиба, консолидацию с целью достичь полный ответ и долгосрочную поддерживающую терапию иммуномодулирующими препаратами у пациентов с высоким риском.

Кандидаты на трансплантацию стволовых клеток

В эпоху химиотерапии VAD было ясно, что высокодозная терапия ММ была недостаточна для пациентов с высоким риском, медиана ВБП после трансплантации составляла 9–11 мес. Прогресс в этой популяции больных больше связан с введением иммуномодулирующих препаратов или бортезомиба и удлинением периода лечения,

чем с использованием трансплантации как таковой. Действительно, собственный недавний опыт автора доклада свидетельствует о ранних рецидивах у пациентов ММ с высоким риском даже после 4 бортезомибсодержащих циклов индукции и трансплантации стволовых клеток в качестве консолидации. В то время как исследование Total Therapy III показало отличные результаты у пациентов с t(4;14), представляется более вероятным, что успех лечения бортезомибом и леналидомидом даже с тандемной трансплантацией в этой группе может быть менее удовлетворительным. Таким образом, хотя мы и продолжаем использовать трансплантацию для консолидации ремиссии в группе пациентов с высоким риском, мы осторожны в отношении ее возможностей, и для этих пациентов в настоящее время рекомендуем долгосрочную непрерывную поддерживающую терапию после трансплантации, в противном случае рецидивы развиваются вскоре после пересадки, если терапия прекращается.

В настоящее время мы используем леналидомид после трансплантации и рассматриваем добавление прерывистого курса введения бортезомиба в условиях клинических испытаний. Приводится алгоритм терапевтического подхода для кандидатов на трансплантацию в зависимости от группы риска. Аллогенная трансплантация, как правило, не предлагается молодым пациентам с высоким цитогенетическим риском в связи с недопустимо высокой ранней смертностью, большим числом реакций «трансплантат против хозяина» и отсутствием четкого плато выживаемости. Важные рандомизированные исследования, изучающие роль мини-аллогенной трансплантации, были завершены, и результаты ожидаются, но риск-стратификация в этих исследованиях не предполагалась.

Альтернативные подходы к лечению ММ

В качестве единственного целенаправленного (таргетного) подхода к терапии ММ высокого риска с t(4;14) в настоящее время рассматривается воздействие на рецептор 3 фактора роста фибробластов (FGFR3). Многочисленные клинические исследования, изучающие ингибиторы киназы FGFR3, в т. ч. II фазы, завершены или продолжаются. Преимущества пока не были продемонстрированы. Другими мишенями служат протейны циклина D. Опубликована доклиническая модель низкомолекулярной терапии, направленной на эти мишени. В по-

следнее время началось изучение геномного подхода к идентификации мишеней, определено 12 уникальных киназ, которые являются целью при ММ.

Выводы

Прогноз при ММ может быть наилучшим образом определен посредством генетических методов, в частности FISH-тестирования. С помощью этих методов можно выявить больных ММ с высоким риском, у которых ранний рецидив и короткая выживаемость наиболее вероятны. В этой группе терапия на основе бортезомиба, возможно, улучшает результаты. Для кандидатов на трансплантацию из группы высокого риска индукция на основе бортезомиба и долгосрочная поддерживающая терапия иммуномодуляторами ± бортезомиб представляется разумной. У пациентов из группы стандартного или нейтрального генетического риска можно предполагать длительную выживаемость, более 10 лет в среднем. В этой популяции индукция может проводиться двумя препаратами: леналидомид + дексаметазон или бортезомиб + дексаметазон (хотя режим из трех препаратов все еще может дать дополнительное преимущество), трансплантация имеет вспомогательное значение, долгосрочная поддерживающая терапия не требуется. В отличие от других опухолей, истинная таргетная терапия для ММ до сих пор не определена или не признана. В будущем предполагается, что профиль экспрессии генов будет самым важным инструментом для определения прогноза и что изучение отдельных киназ или белков циклина D важно для таргетной терапии.

Третья лекция «Лечение осложнений и нетипичных форм миеломы» была представлена М. Delforge из Университетского госпиталя Левена (Бельгия).

Остеодеструкции, гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и высокая восприимчивость к инфекции — наиболее частые и наиболее известные осложнения ММ. От 80 до 90 % пациентов имеют скелетные осложнения, которые дают серьезные последствия и снижают качество жизни (КЖ). Остеодеструкции обусловлены нарушением костного ремоделирования из-за подавления функции остеобластов и повышения костной резорбции остеокластами. Этот дисбаланс приводит к потере костной массы в виде литических очагов или диффузного остеопороза. Быстрое и соответствующее терапевтическое

вмешательство имеет решающее значение для облегчения симптомов и предотвращения переломов.

Бисфосфонаты (БФ) до сих пор рассматриваются в качестве основных препаратов для лечения остеодеструкций. Они предотвращают дальнейшую деградацию кости, но не стимулируют образование новой костной ткани. Как клодронат и памидронат, так и золедроновая кислота задерживают и сокращают повреждение костей, что приводит к снижению боли в костях, повышению соматического статуса и лучшему КЖ. Лечение БФ рекомендуется начать с момента диагностики миеломы. Переносимость их хорошая, но почечная недостаточность и остеонекроз челюсти являются, хотя и редкими, но серьезными осложнениями. Более часто они встречаются при лечении золедроновой кислотой. Опубликованы руководящие принципы консенсуса по профилактике, диагностике и лечению этого осложнения. Фактическим консенсусом служит ограничение внутривенного введения БФ ежемесячно на протяжении 1 или 2 лет. Более длительное использование может потребоваться у отдельных пациентов с недостаточным контролем поражения костей превышает риск. До начала лечения требуется осмотр стоматолога и санация полости рта. Во время лечения БФ следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур, а если необходимо, БФ следует временно отменить. Если остеонекроз челюсти все же происходит, то рекомендуется прервать лечение БФ и продолжить только после тщательного взвешивания риска и пользы.

Более глубокое понимание патогенеза остеодеструкций проложило путь к новым перспективам лечения. Одним из ключевых факторов в регулировании остеокласт-опосредованной резорбции костной ткани, а также потенциальной терапевтической мишенью является лиганд рецептора-активатора NFκB (RANKL). Деносумаб, полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL, — перспективный новый препарат для лечения миеломных остеодеструкций. Бортезомиб и иммуномодулирующие препараты (талидомид и леналидомид) также могут препятствовать остеокластогенезу, частично сокращая продукцию RANKL.

Гиперкальциемия выявляется примерно у 15 % пациентов с ММ, обычно сопровождается ускоренной потерей костной массы и может усугубляться нарушенной функцией

почек. Внутривенное введение БФ служит методом выбора при гиперкальциемии, но поскольку их максимальный эффект на уровень кальция в сыворотке крови отмечается через 2 дня или более, серьезная или симптоматическая гиперкальциемия требует дополнительных лечебных мероприятий. К ним относятся внутривенное введение изотонического солевого раствора, петлевые диуретики, если требуется, высокие дозы кортикостероидов, в конечном счете в сочетании с кальцитонином. Соответствующие меры поддержки должны сопровождаться быстрым началом противомиеломной терапии.

Боль, индуцированная литическими очагами, патологические переломы или механическое сдавление плазмцитомой поражает 60–80 % пациентов ММ и считается основной причиной ухудшения соматического статуса. Парацетамол обычно не очень эффективен. НПВС необходимо применять крайне осторожно у пациентов с поражением почек. Поэтому у некоторых больных ММ требуется использование легких или сильных опиоидов для достаточного контроля боли. Такой инструмент, как визуальная аналоговая шкала, может помочь оптимизировать обезболивание у каждого конкретного пациента. Кроме того, костные очаги, недостаточно реагирующие на анальгетики, могут быть локально облучены. Другие показания к лучевой терапии включают угрожающий или фактический патологический перелом, компрессию спинного мозга плазмцитомой или солитарной плазмцитомой. Лучевая терапия не увеличивает прочность костей, и стойкое повреждение костного мозга в облученных областях остается пожизненно.

В дополнение к лучевой терапии для декомпрессии спинного мозга может потребоваться хирургическое вмешательство для профилактической стабилизации неминуемого перелома или фиксации обломков кости. Из-за «плохого качества» кости и сопутствующих заболеваний пациенты с ММ — не лучшие кандидаты для хирургических методов, в т. ч. чрескожной вертебропластики и баллонной кифопластики. В то время как чрескожная вертебропластика может привести к немедленному облегчению боли и увеличению стойкости тела позвонка, она не восстанавливает высоты тела позвонка и может осложниться выходом костного цемента за пределы позвонка. Совсем недавно в качестве безопасной альтернативы с меньшим риском экстравазации цемента и воз-

можностью восстановления высоты сломанного позвонка была введена баллонная кифопластика.

Почечная недостаточность

При диагнозе ММ около 25 % больных имеют уровень сывороточного креатинина более 2 мг/дл и 10 % — тяжелую почечную недостаточность, требующую диализа. Патогенез почечной недостаточности при миеломе является многофакторным и связан прежде всего с чрезмерной продукцией нефротоксичных легких цепей, вызывающих повреждение канальцев и нефропатию. Почечная дисфункция может усугубляться обезвоживанием, повышенной вязкостью, гиперкальциемией и применением нефротоксических препаратов. Кроме того, повреждение клубочков, вызывающее неселективную протеинурию может осложниться амилоидозом, болезнью отложения легких цепей (БОЛЦ). В отличие от AL-амилоидоза БОЛЦ характеризуется нефбриллярными клубочковыми депозитами, в основном при изотипе κ-парапротеина у пациентов может быстро развиваться почечная недостаточность. Приобретенный синдром Фанкони может быть еще одним необычным началом почечной презентации миеломы, когда легкие цепи нарушают мембранный транспорт в клетках проксимальных канальцев, вызывая глюкозурию, аминоацидурию, гипофосфатемию и гипоурикемию.

Почечная недостаточность при ММ связана с увеличением ранней смертности. Поддерживающее лечение почечной недостаточности состоит из адекватной гидратации, лечения гиперкальциемии, если имеется, исключения потенциальных нефротоксических препаратов, таких как НПВС, аминогликозиды и внутривенный контраст. Почечная дисфункция также требует изменения дозы БФ. Чем выше степень почечной недостаточности, тем ниже вероятность полного восстановления почечной функции. Это подчеркивает важность скорейшего высокоэффективного противомиеломного лечения. Пациентам с ММ и почечной недостаточностью традиционно назначалась схема VAD. Талидомид не выводится почками, и сокращение дозы не требуется, однако отсутствие существенных данных о лечении талидомидом пациентов с почечной недостаточностью требует осторожности ввиду возможных побочных негематологических эффектов. Напротив, леналидомид выводится почками, и необходимо снижение дозы в зависимости от клиренса креатинина, чтобы избежать избыточ-

ной гематологической токсичности. Метаболизм бортезомиба не зависит от клиренса креатинина, и несколько исследований доказало его эффективность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью без дополнительной токсичности. Помимо быстрого снижения концентрации токсичных моноклональных легких цепей бортезомиб также уменьшает опосредованное NFκB воспаление почечных канальцев. Следовательно, использование режимов на основе бортезомиба может быть рекомендовано в качестве терапевтической стратегии выбора у пациентов с почечной недостаточностью.

В дополнение к антимиеломному лечению применяются дополнительные механические процедуры с целью устранить нефротоксические легкие цепи. Роль плазмообмена для сокращения концентрации легких цепей до сих пор остается спорной из-за его преимуществ, основанных на мнении исследователей, а не на проспективных рандомизированных исследованиях. В последнее время специальные гемодиализные мембраны (high cut-off membranes) для удаления циркулирующих легких цепей были разработаны и реализованы в промышленной практике. Проспективные рандомизированные испытания продолжаются, чтобы оценить, окажут ли эти мембраны в сочетании с бортезомибом дополнительное пособие по восстановлению почечной функции.

Инфекция

Пациенты с ММ значительно иммунокомпрометированы и имеют повышенный риск развития инфекций, служащих одной из основных причин смертности. Восприимчивость к инфекции обусловлена прежде всего снижением синтеза поликлональных иммуноглобулинов, реже нейтропенией или T-клеточной лимфопенией. Пожилой возраст больных с миеломой и сопутствующие заболевания, почечная недостаточность повышают этот риск. Не только химиотерапия и дексаметазон, но и новые препараты (бортезомиб и леналидомид) могут ухудшать иммунный статус пациента. Более того, новые препараты позволяют пациентам жить дольше с болезнью, что увеличивает потенциальный риск для совокупной иммуносупрессии. Пневмония, инфекции мочевых путей и сепсис наиболее распространенные осложнения. Риск инфекций самый высокий на момент постановки диагноза и в рецидиве, когда имеется большая опухолевая масса, и в ходе первой недели лечения, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Клини-

ческая осведомленность врачей о миеломе имеет первостепенное значение, т. к. типичные клинические признаки инфекции могут быть смазаны высокими дозами дексаметазона и смертность от инфекций при ММ высокая.

Любые подозрения на инфекцию требуют скорейшего применения антибиотиков, возможно, в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором при нейтропении. Вакцинация против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* может использоваться, но ответы часто бывают неполными. Другие профилактические стратегии включают временное использование антибиотиков (фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол) у пациентов с высоким уровнем риска. Ежемесячные внутривенные инфузии иммуноглобулина (0,4 г/кг) показали целесообразность в предотвращении серьезных инфекций во время фазы плато. Учитывая высокую стоимость такого лечения, оно должно резервироваться для пациентов с низким уровнем поликлонального IgG в сыворотке и рецидивирующими или серьезными инфекциями, несмотря на прививки и профилактическое назначение антибиотиков. Длительная иммуносупрессия может увеличить риск возникновения грибковых и вирусных инфекций, как правило не связанных с миеломой. Кроме того, реактивация вируса *varicella zoster* служит частым осложнением лечения на основе бортезомиба и требует профилактики противовирусными препаратами.

Анемия

В отличие от нейтропении и тромбоцитопении анемия характерна для ММ и обнаруживается у 20–60 % вновь выявленных пациентов. Патогенез анемии при миеломе многофакторный и в первую очередь зависит от поражения костного мозга злокачественными плазмочитами, продукции провоспалительных цитокинов, функционального дефицита железа и снижения уровня эритропоэтина. В дополнение к утомляемости и физической слабости анемия снижает когнитивные функции и отрицательно влияет на общее самочувствие.

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) могут увеличить концентрацию гемоглобина и уменьшить потребность в гемотрансфузиях и улучшают КЖ. Пороговый уровень гемоглобина для начала применения ЭСП составляет 10–11 г/л, а их назначение должно сопровождаться добавлением железа у пациентов с функциональной его недостаточностью. В последнее время первоначальный энтузиазм по поводу применения ЭСП при анемии злокачественных опухолей уменьшился в связи с растущим беспокойством по поводу побочных эффектов и потенциальным негативным воздействием на ОВ. Но в отношении ММ нет никаких доказательств, что использование ЭСП может оказать какое-либо влияние на исход заболевания при условии, что эти средства используются в соответствии с зарегистрированными показаниями. Несмотря на некоторую первоначальную

обеспокоенность увеличением риска венозных тромбоэмболий при использовании ЭСП в комбинации с иммуномодулирующими препаратами, такими как леналидомид, этот риск не кажется значительно повышенным при надлежащем использовании ЭСП и соответствующей профилактике тромбозов.

Иногда больные с миеломой не имеют типичных критериев CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеодеструкции), но имеют необычные симптомы, обусловленные основным заболеванием. Эта клиническая картина может быстро или медленно прогрессировать, быть явной или скрытой, а некоторые из этих признаков могут обнаруживаться при других парапротеинемиях.

Далее в лекции кратко приводятся современные представления о плазмочитоме, плазмочитарном лейкозе, синдроме гипервязкости, периферической нейропатии и амилоидозе.

Лечение симптомов, связанных с миеломой, значительно улучшилось за последние годы. Это, прежде всего, связано с прогрессом в поддерживающем лечении, а также с наличием новых препаратов. Использование высокоактивных противомиеломных средств позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Противомиеломное лечение в сочетании с хорошей поддерживающей терапией может приостановить осложнения и максимально сохранить КЖ пациентов.

