

Материалы 9-й Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (октябрь 2012 г., Москва)

Подготовила д-р мед. наук Г.С. Тумян

18–19 октября 2012 г. в Москве успешно прошла 9-я Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы». Программа мероприятия была крайне насыщенной и охватывала практически все основные аспекты, касающиеся злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний. В настоящем обзоре представлено большинство положений, которые обсуждались на конференции.



Патоморфология

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. представлено более 45 вариантов В-клеточных и 29 Т-клеточных лимфом с периферическим иммунофенотипом. Ниже приведены некоторые уточнения, которые уже сегодня становятся очевидными.

Лимфоплазмощитарная лимфома представляет собой опухоль из малых В-лимфоцитов, лимфоцитов с признаками плазмноклеточной дифференцировки и плазматических клеток. Диагноз устанавливается методом исключения других вариантов индолентных лимфом. При сочетании В-мелкоклеточной инфильтрации костного мозга и IgM-моноклональной гаммапатии с любой концентрацией моноклонального белка подтверждается макроглобулинемия Вальденстрема. Лимфоплазмощитарную лимфому в ряде случаев трудно дифференцировать с лимфомой маргинальной зоны при наличии признаков плазмноклеточной дифференцировки. В подобных ситуациях заболевание может быть обозначено как «мелкоклеточная лимфома с плазмноклеточной дифференцировкой».

Обнадеживающие данные получены при анализе экспрессии двух новых маркеров, которые могут служить визитной карточкой *лимфомы маргинальной зоны*. Это **IRTA1** (относится к суперсемейству Ig-рецепторов, ассоциированных с транслокацией 1, — Ig Receptor Translocation Associated 1) и **T-bet** (Т-клеточный транскрипционный фактор — T-cell specific T-box transcription factor). При нодальной лимфоме маргинальной зоны экспрессия IRTA1 определяется в 60 % случаев, T-bet — в 73 %, а их коэкспрессия — в 90 %. Для дифференциальной диагностики с реактивной экспансией маргинальной зоны необходимо определение клональных перестроек в генах тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

При *волосатоклеточном лейкозе* (ВКЛ) в 100 % случаев определяется мутация гена *BRAF*, что используется в клинике как важный генетический маркер, к которому уже разработаны специфические ингибиторы (PLX-4720/Vemurafenib). Эффективное лечение этим таргетным препаратом поднимает еще одну проблему — клиническое значение подразделения диффузной В-мелкоклеточной лимфомы красной пульпы селезенки на две группы: собственно ВКЛ и варианты формы ВКЛ с другими неклассифицируемыми спленическими лимфомами, при которых не определяется мутация *BRAF*, а значит, не эффективен вемурафениб.

Интенсивные исследования проводятся при *диффузной В-крупноклеточной лимфоме* (ДВКЛ). Неблагоприятным прогностическим фактором является реаранжировка гена *MYC* при классической морфологии ДВКЛ. При лимфоме Беркитта транслокация t(8;14) имеет благоприятное значение, при ДВКЛ чаще партнером в транслокациях с участием гена *MYC* бывают другие, не связанные с иммуноглобулинами, гены. Кроме того, при ДВКЛ реаранжировка *MYC* может определяться наряду с перестройками гена *BCL2* и/или *BCL6* («double-hit» или «triple-hit» лимфома). Течение болезни отягощается дополнительными генетическими нарушениями и нестабильностью, которая в комплексе выявляется при *MYC+ДВКЛ*. Для выделения этой подгруппы *MYC+ДВКЛ* (10 %) ведутся интенсивные поиски суррогатных маркеров, поскольку ни морфология, ни иммунофенотипическое исследование не могут указать на возможность перестройки гена *MYC*, а рутинное выполнение FISH-исследования всем больным ДВКЛ — дорогостоящее мероприятие. Определенную ценность может представлять степень экспрессии белка *MYC*, которая положительна в 95 % случаев лимфомы Беркитта и может колебаться от 5 до 95 % при ДВКЛ.

Если экспрессия белка определяется более чем в 70 % опухолевых клеток ДВКЛ, то необходимо выполнение FISH для подтверждения перестройки гена *MYC*.

При *T-клеточных лимфомах* проводятся исследования, которые позволят уточнить различные подварианты опухоли. Так, при *T-клеточной лимфоме*, ассоциированной с энтеропатией, определяются крупные и полиморфные интраэпителиальные опухолевые клетки с фенотипом CD3+, CD4-, CD8-, CD56-. Чаще всего в анамнезе больного отмечается целиакия. Описан II тип этого заболевания, который встречается реже, представлен мономорфными небольшими *T-клетками* и не имеет связи с целиакией. При этом варианте определяется другой иммунофенотип: CD3+, CD4-, CD8+, CD56+. По-видимому, лимфома, связанная с энтеропатией II типа, представляет собой отдельную нозологическую форму, так же как ALK-позитивная анапластическая лимфома.

В заключение своего выступления проф. Н. Stein отметил: «Время серьезных изменений в классификации уже прошло. Последующие издания будут касаться уточнения диагностических критериев и подвариантов заболеваний, определение сигнальных путей и новых мишеней, которые могут быть реализованы в клинической практике» (проф. Harald Stein, г. Берлин, Германия).

Агрессивные лимфомы

Проф. Franco Cavalli (г. Белинзона, Швейцария) остановился на тактике лечения агрессивных лимфом с первичным экстра nodальным поражением. База данных института включает информацию о 2034 пациентах с лимфоопролиферативными заболеваниями, которые наблюдались с 1980 г. по настоящее время. Чаще всего (30 %) была диагностирована ДВКЛ, причем в Италии и на юге Швейцарии частота экстра nodальных лимфом составляет 48 % (в США этот показатель равен 24 %). Наиболее неблагоприятное течение имеет первичная лимфома ЦНС и яичка. При этих двух вариантах определяются сходные цитогенетические нарушения (del6p21, трисомия 12q и 19q), которые приводят к блокированию апоптоза и дисрегуливанию иммунного ответа.

Международная группа по изучению экстра nodальных лимфом (IELSG-10) опубликовала окончательные результаты лечения 373 больных с первичными лимфомами яичка, которые получили 6 R-СНОР + 4 интратекальных введения метотрексата + облучение области мошонки и вовлеченных регионарных лимфоузлов. 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 74 %, общая выживаемость (ОВ) — 85 %. У 3 больных был рецидив в ЦНС, поражения контралатерального яичка не было выявлено ни у одного больного. Сделав соответствующие выводы из данного исследования, IELSG предлагает новый протокол лечения больных с первичной лимфомой яичка: 1–15-я неделя — 6 R-СНОР-21 + 4 интратекальных введения липосомального цитарабина (Депозит) в 1-й день 2–5-го цикла; 18–22-я неделя — два введения метотрексата 1,5 г/м² каждые 14 дней; с 24-й недели — лучевая терапия на область мошонки.

Были представлены также кооперативные данные ретроспективного анализа 370 больных с первичной лимфомой ЦНС. Для этой категории больных неблагоприятными прогностическими факторами считаются возраст старше 60 лет, ECOG > 1, повышение ЛДГ, высокий уровень белка в спинномозговой жидкости и

вовлечение глубоких структур мозга. Было проведено рандомизированное исследование с анализом эффективности монотерапии метотрексатом (3,5 г/м²) в сравнении с комбинацией той же дозы метотрексата с цитарабином (2 г/м² 2 раза в сутки 2 дня) у 80 больных с первичной лимфомой ЦНС. Результаты интенсифицированного режима лечения оказались лучше: частота полных ремиссий составила 18 и 46 % соответственно.

Другим экстра nodальным вариантом является первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), которая отличается благоприятным прогнозом. В качестве индукционного этапа могут рассматриваться схемы R-СНОР, R-МАСОР-В, DA-ЕРОСН-R. В настоящее время продолжается клиническое исследование IELSG, цель которого — определить показания к лучевой терапии в зависимости от результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у больных ПМВКЛ.

Современная тактика лечения *T-клеточных лимфом* была освещена в сообщении В.А. Доронина (г. Москва). *T-клеточные лимфомы* отличаются неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость больных при лечении по схеме СНОР или подобными режимами не превышает 35 %. Исключение составляет анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома, при которой 3-летняя ВБП при использовании программы СНОЕР составляет 91 % по сравнению с 60 % при других вариантах *T-клеточных лимфом*. Самые худшие результаты получены у больных с периферической неуточненной *T-клеточной лимфомой*, которая составляет около 30 % всех *T-клеточных опухолей*. Несколько улучшить ситуацию удастся при проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой ремиссии заболевания. По данным разных авторов, в этом случае 3-летняя ВБП может достигать 50 %.

Отдельного обсуждения требуют НК/*T-клеточные лимфомы* назального типа, которые характеризуется местнораспространенным ростом и высокой чувствительностью к лучевой терапии. При облучении в дозе 50 Гр 5-летняя выживаемость пациентов с локальными стадиями болезни без инвазии в прилежащие структуры составляет 83 %. Если у этой категории больных проводилась только химиотерапия, то выживаемость не превышала 28 %. При распространенных стадиях и рецидивах заболевания эффективна программа SMILE (L-аспарагиназа + этопозид + ифосфамид + метотрексат + дексаметазон). Лечение рецидивов *T-клеточных лимфом* представляет трудную задачу. При химиочувствительном рецидиве можно использовать ВДХТ с аутоТГСК. В мире используется для лечения рецидивов *T-клеточных лимфом* несколько новых лекарственных средств: брентуксимаб ведотин (SGN-35), пралатрексат, ромидепсин, алемтузумаб, денилейкин дифтитокс. Определенную эффективность демонстрирует бендамустин (общий ответ 50 %, медиана длительности ответа 3,5 мес.) и гемцитабин.

Самостоятельную группу заболеваний составляют кожные *T-клеточные лимфомы*. Основные принципы терапии грибовидного микоза были сформулированы американским консорциумом в 2011 г. (United States Cutaneous Lymphoma Consortium):

- Масса опухоли и скорость прогрессии определяют подходы к лечению.

- Желательно использовать иммунотерапию, а не химиотерапию, пока возможен контроль над заболеванием.
- Всегда рассматривать возможность комбинированного лечения (иммунотерапия + местная терапия).
- Иметь в виду высокий риск инфицирования стафилококком, что требует своевременного использования антибиотиков для предотвращения септических осложнений.
- Активное лечение кожного зуда способствует сохранению качества жизни больных.

Медиана длительности ответа при всех возможных режимах химиотерапии (СНОР, гемцитабин, липосомальный доксорубин, пентостатин, флударабин) не превышает 12 мес. Новый перспективный препарат — вориностат (ингибитор гистондеацетилазы). Эффективность терапии вориностатом распространенных кожных лимфом в регистрационном исследовании составила 30 %, медиана длительности ответа не достигнута, большинство больных отмечают уменьшение или исчезновение кожного зуда. В других ситуациях для лечения упорного кожного зуда используется габапентин (Нейронтин 900–3600 мг/сут), мirtазапин (Ремерон 7,5–15 мг/сут), апрепитант (Эменд 80 мг/сут).

Возможность применения при агрессивных лимфомах ВДХТ с аутоТГСК, а также аллогенной трансплантации (аллоТГСК) обсуждал **проф. Bertram Glass (г. Гамбург, Германия)**. ВДХТ с аутоТГСК может быть использована в первой ремиссии у больных ДВКЛ высокого риска (IP1 > 3) и при Т-клеточных лимфомах. Результаты его применения при рецидивах ДВКЛ хуже. Так, в исследовании CORAL 2-летняя ВБП вне зависимости от циторедуктивного режима (R-ICE или R-DHAP) не превышает 40 %. У больных, которые получали ритуксимаб в первой линии и имели рецидив заболевания в течение 12 мес. после окончания лечения, этот показатель не достигал 20 %. В настоящее время проводится исследование ASTRAL, в котором, как только у больных ДВКЛ диагностируется рецидив/резистентное течение, начинается поиск совместимого донора и одновременно проводится лечение по схеме R-DHAP. При достижении ПЭТ-отрицательной полной ремиссии выполняется ВДХТ с аутоТГСК. Во всех остальных случаях, кроме отрицательного ответа, при наличии совместимого донора используются миелоаблативные режимы кондиционирования с дальнейшей аллоТГСК. К факторам риска осложнений при аллоТГСК относятся плохой соматический статус, повышение активности ЛДГ перед началом лечения. Этот метод позволяет получить 2-летнюю ВБП 30 % в группе больных с рефрактерностью. АллоТГСК в настоящее время тестируется в сравнении с аутоТГСК у больных с агрессивными Т-клеточными лимфомами в первой ремиссии.

Фолликулярная лимфома

Основные принципы терапии индолентных лимфом были доложены **проф. Massimo Federico (г. Модена, Италия)**. У больных с низкой опухолевой нагрузкой возможно применение тактики «наблюдай и жди» или ритуксимаба в монорежиме. Оба этих метода были протестированы в 2 крупных рандомизированных исследованиях. Больным с высокой опухолевой нагрузкой рекомендуется иммунохимиотерапия. В протоколе FOLL05 проводилось срав-

нение трех основных режимов химиотерапии: R-СНОР, R-CVP, R-FM. Оказалось, что схема СНОР наиболее эффективна и наименее токсична. В другом клиническом исследовании STiL сравнивались схемы R-B и R-СНОР у первичных больных с индолентными лимфомами. Было показано, что бендамустин не только менее токсичен, но и более эффективен. R-B является предпочтительной схемой лечения больных фолликулярной лимфомой. В мире проводится несколько исследований по изучению новых лекарственных средств. В частности, сравнение комбинации R-XT с GA101-XT (третье поколение модифицированных моноклональных антител анти-CD20).

Интересные данные накоплены по изучению ценности выполнения ПЭТ при фолликулярной лимфоме. В 3 разных клинических исследованиях изучалось прогностическое значение постиндукционной ПЭТ и были получены примерно одинаковые результаты: 2–3-летняя ВБП оказалась статистически значимо выше у ПЭТ-отрицательных больных. Таким образом, результаты ПЭТ могут иметь важное прогностическое значение и коррелируют с ОВ и ВБП больных после иммунохимиотерапии. ПЭТ позволяет выделить примерно 25 % пациентов, у которых течение болезни не характеризуется как индолентное. Возможно, при фолликулярной лимфоме ПЭТ должна быть включена в международные системы оценки ответа опухоли на лечение. Следует осторожно относиться к положительным результатам ПЭТ, особенно у больных, получающих ритуксимаб и/или леналидомид в качестве поддерживающего лечения. Этот феномен может быть отражением продолжающегося взаимодействия остаточной опухоли с реактивным микроокружением.

Лимфома Ходжкина

Лечение первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) обсуждал **проф. Massimo Federico (г. Модена, Италия)**. В благоприятной прогностической группе проводится рандомизированное исследование, цель которого — уменьшить объем терапии в зависимости от результатов ПЭТ после 3 курсов АВВД. В частности, обсуждается отказ от лучевой терапии у ПЭТ-отрицательных больных. В промежуточной прогностической группе рассматривается эффективность интенсифицированного режима АВВД (введение препаратов в 1-й и 8-й дни) с дальнейшей коррекцией терапии в зависимости от результатов ПЭТ после 2 курсов. В неблагоприятной прогностической группе рассматриваются режимы наращивания интенсивности лечения от АВВД до ВЕАСОРР-эскалированный или, наоборот, деэскалации терапии в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ. Таким образом, АВВД может излечить 70 % больных, ВЕАСОРР-эскалированный — более эффективный режим, но вызывает необратимые нарушения репродуктивной системы и увеличивает риск вторых опухолей. В связи с этим основной тенденцией в лечении ЛХ представляется деэскалация лечения у больных с хорошим ответом в зависимости от результатов ПЭТ.

Доклад **проф. Е.А. Деминой (г. Москва)** также был посвящен ПЭТ при ЛХ. При стадировании заболевания до лечения ПЭТ улучшает в последующем возможность расчета лучевого поля, уточняет исходный объем поражения для правильной оценки результатов лечения и отражает зоны повышенного накопления глюкозы, не являющиеся

проявлением лимфомы (бурый жир, зоны воспаления). Промежуточная оценка результатов ПЭТ — высокоспецифичный метод предсказания окончательного ответа опухоли на лечение, но чувствительность ее низкая. «Подводными камнями» метода являются несоответствие критериев оценки в различных исследованиях, отсутствие публикаций результатов проспективных исследований, стратифицированных по данным промежуточной ПЭТ, отсутствие достаточного числа исследований, в которых выполняется биопсия остаточной опухоли. Сегодня результаты промежуточной ПЭТ не могут быть рутинным инструментом для принятия решения. Отрицательные данные ПЭТ после химиотерапии позволяют выявлять больных ЛХ, не нуждающихся в дополнительном облучении. Однако в отличие от отрицательных результатов прогностическая значимость положительных данных ПЭТ после окончания лечения низкая и составляет, по данным разных авторов, от 48 до 78 %.

Стандартом лечения рецидивов ЛХ является ВДХТ (проф. **Bertram Glass**, г. Гамбург, Германия). По последним данным ЕВМТ, в Европе за 2007–2011 гг. ежегодно выполняется примерно 1500 аутоТГСК и 250 аллоТГСК у больных ЛХ. Долгосрочные результаты аутоТГСК следующие: 5-летние ВБП и ОВ составляют 40 и 46,8 % соответственно. Причиной смерти 34 % больных была ЛХ. К 10 годам наблюдения смерть от осложнений лечения составила 14,4 %, от вторых опухолей — 4,4 %. АллоТГСК стала шире применяться с введением немиелоаблативных режимов кондиционирования, которые значительно снижают смертельные осложнения лечения. Применение аллоТГСК с использованием немиелоаблативных режимов кондиционирования позволяет получить 2-летнюю ВБП более чем у 40 % больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ. Факторами, связанными с неблагоприятными результатами данного метода, служат плохой соматический статус и химиорефрактерное течение болезни.

Хронический лимфолейкоз

Проф. **Robin Foà** (г. Рим, Италия) остановился на основополагающих положениях хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), который составляет 30 % всех лейкозов в Европе, причем отмечается тенденция к омоложению больных. В последние годы концепция лечения ХЛЛ изменена. Сохранение удовлетворительного качества жизни больного считается неадекватным, и осуществлен переход к возможности избавить пациента на длительное время от болезни. На первый план выходят различные прогностические маркеры, решающей среди которых является мутация *TP53* и/или делеция 17p. Выбор терапии определяется не только возрастом, но и общим состоянием больного и наличием сопутствующих заболеваний (коморбидность). Стандартом лечения молодых пациентов без сопутствующих заболеваний считается схема RFC. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности режима R-V по сравнению с RFC у пожилых больных (CLL10), а также оценка результатов применения нового поколения моноклональных антител анти-CD20 (GA101) в комбинации с хлорамбуцилом у больных, которым невозможно провести программу FCR (CLL11).

Московский протокол лечения пожилых больных ХЛЛ был доложен **О.Д. Захаровым** (г. Москва).

В анализ вошли данные 77 больных в возрасте 70 лет, которые получали лечение по программе Chl-R ($n = 42$) и RFC-Lite ($n = 35$). Оказалось, что режим FCR-Lite индуцирует значительно больше ремиссий: общий ответ составил 94 % (34 % полных ремиссий, в т. ч. 20 % отрицательных по минимальной остаточной болезни — МОБ). В группе LR было 3 полных ремиссии, но все они были МОБ-отрицательными. Общий ответ в группе LR составил 83 %. Оба режима удовлетворительно переносятся пожилыми пациентами. Схема FCR-Lite не чаще вызывает нейтропению III–IV степени по сравнению с LR. Однако число больных с анемией I–II степени (снижение гемоглобина менее 50 % от исходного уровня) статистически значимо чаще наблюдалось при лечении по схеме FCR-Lite.

Вопрос аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) и иммунных тромбоцитопений (ИТП) отдельно обсуждался в сообщении **Е.А. Никитина** (г. Москва). Необходимо отметить, что в ряде случаев развития АИГА хронический лимфолейкоз не требует начала терапии. В этих ситуациях оправдано последовательное назначение кортикостероидов, ритуксимаба, в редких рефрактерных случаях — спленэктомия. Эффективным режимом лечения ХЛЛ у больных с аутоиммунными осложнениями представляется схема RCD: циклофосфамид 750 мг/м² в 1-й день, ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, дексаметазон 12 мг в 1–7-й день. Эта программа позволяет достичь ответа у 75 % больных АИГА. Предиктором успешного лечения служит быстрая реверсия пробы Кумбса, а полный ответ с отрицательным антиглобулиновым тестом коррелирует с длительной ремиссией. Режим RCD менее эффективен в лечении ИТП (40 %).

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) — это болезнь пожилых людей, медиана возраста при диагностике составляет 70–72 года, только 35 % больных находятся в возрасте моложе 65 лет. Тем не менее не найдено подтверждений более агрессивного течения ММ у больных старше или моложе 50 лет, поскольку параметры, свидетельствующие об интенсивной опухолевой нагрузке (ЛДГ, процент опухолевых клеток в костном мозге), не отличались. В то же время лечебные подходы отличаются в зависимости от возраста и соматического состояния пациента. В мире предложена новая градация «уязвимости» пожилых больных, которая основывается на оценке трех факторов: хрупкость (слабость, низкая выносливость и низкая физическая активность, потеря массы тела, медленная походка), сопутствующие заболевания (в США не менее двух сопутствующих заболеваний диагностированы у 35–45 % лиц в возрасте 60–69 лет), физическая инвалидность или ментальная недееспособность (в передвижении, домашней работе, владении деньгами при покупках, приготовлении пищи, уходе за собой). С учетом всех указанных выше факторов в ряде случаев больные в возрасте 60 лет имеют низкую оценку «уязвимости» и могут получать интенсивные режимы лечения, в частности ВДХТ с аутоТГСК. Так, в ГИЦ 19 больных ММ в возрасте 60–68 лет получили данный метод лечения. Было показано, что ВДХТ возможна, безопасна и эффективна (ранняя летальность — 0, в течение 6 лет умерло 2 из 19 больных) для этой популяции больных. Применение бортезомиба на этапе индукции способствовало повы-

шению ОВ пожилых больных: под наблюдением остается 14 больных в течение 5 лет после аутоТГСК (**Л.П. Менделеева, г. Москва**).

Для лечения пожилых больных с успехом используются новые лекарственные средства в комбинации со стандартной программой МР: талидомид (МРТ), леналидомид (МРР), бортезомиб (VMP). Для улучшения переносимости последней схемы предлагается своевременная редукция дозы, изменение режима (1 раз неделю) или пути введения (подкожное). Поддерживающая терапия улучшает общую непосредственную эффективность лечения, повышает частоту полных ремиссий и показатели безрецидивной выживаемости. Однако ее влияние на ОВ не установлено. Также не определена длительность лечения. Поддерживающая терапия контролирует состояние остаточной опухоли, но при этом может содействовать развитию резистентного рецидива и препятствовать возобновлению терапии по ранее эффективной схеме. Так, по данным 3 крупных исследований, только в одном было показано улучшение ОВ при использовании талидомида (медиана 40 и 31 мес. соответственно). Перспективной представляется комбинация бендамустина с преднизолоном у больных с рецидивами ММ: медиана времени до неудачи лечения составляет 14 мес. по сравнению с 10 мес. при использовании схемы МР (**О.М. Вотякова, г. Москва**).

Диагноз солитарной костной плазмочитомы устанавливается у 10 % больных с плазмоклеточными опухолями. Определены следующие критерии подтверждения диагноза: наличие единичного очага костной деструкции с доказанной клональной плазмоклеточной инфильтрацией; отсутствие поражения костного мозга; отсутствие других очагов остеолита по данным рентгенологического

исследования костей скелета; отсутствие анемии, гиперкальциемии или почечной недостаточности, связанных с плазмоклеточной дискразией, отсутствие/низкий уровень моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке или моче (уровень более 20 г/л свидетельствует о наличии ММ). Основным методом лечения является лучевая терапия в средней дозе 50 Гр. При этом примерно 30–35 % больных переживают 10-летний рубеж без развития ММ (**Г.Н. Салогуб, г. Санкт-Петербург**).

В ряде случаев течение ММ осложняется развитием экстрамедуллярных плазмочитом (ЭМП). Обычно экстрамедуллярные поражения возникают при локальном разрушении кортикального слоя кости и распространении опухоли за ее пределы, хотя возможен также гематогенный механизм распространения. Иногда пусковым механизмом развития экстрамедуллярных поражений бывают инвазивные хирургические процедуры. Наличие ЭМП в дебюте ММ коррелирует со снижением ОВ и безрецидивной выживаемости при использовании стандартной терапии. Для этой категории больных эффективны бортезомиб-содержащие программы. В крупных исследованиях показана роль аллоТКМ и реакции «трансплантат против миеломы» в лечении экстрамедуллярных очагов. В ГНЦ интенсифицированное лечение с аутоТГСК получило 138 больных ММ, из них у 39 (28 %) определялась ЭМП. 7-летняя ОВ больных ЭМП составила 68 % (медиана 98 мес.), ВВП — 41 % (медиана 43 мес.). Эти показатели не отличались от популяции больных ММ, у которых не было ЭМП. Таким образом, ВДХТ и аутоТГСК преодолевают отрицательное влияние ЭМП на выживаемость больных ММ (**О.С. Покровская, г. Москва**).

