

стью может служить гарантией того, что в дальнейшем у этих пациентов отрицательный МОБ-статус будет сохраняться. Это статистически более значимый признак, чем оценка костного мозга после окончания лечения, и он может быть качественным критерием для оценки эффективности консолидации. Как правило, у этих пациентов ремиссии стойкие. У 6 из 9 пациентов, которые получали лечение в течение 12 нед., по окончании терапии было достигнуто отсутствие признаков МОБ. Но только один из них сохранил этот эффект спустя 6 мес. Напротив, у 33 из 38 пациентов, получавших лечение лишь 6–8 нед. (что означает, что у них произошла эрадикация опухолевого клона гораздо раньше), МОБ отсутствовала после окончания лечения и 15 (39 %) сохраняли этот эффект спустя 6 мес. Это свидетельствует о том, что консолидирующая терапия наиболее эффективна у тех пациентов, у которых признаки МОБ исчезают раньше.

В заключение можно сделать вывод, что консолидирующая терапия алемтузумабом приводит к эрадикации значимой МОБ у 83 % пациентов, а у 41 % отрицательный МОБ-статус сохраняется на протяжении 6 мес. Этот вид терапии опасен развитием инфекционных осложнений, но при проведении профилактики и адекватном мониторинге они вполне курабельны. Данное исследование будет продолжаться. Планируется проведение III фазы рандомизированного исследования CLARET, в котором будут сравнивать результаты лечения пациентов, получающих консолидирующую терапию алемтузумабом, с контрольной группой.

Группа испанских исследователей предоставила промежуточные результаты II фазы многоцентрового исследования GELLC по поддерживающей терапии ритуксимабом у ра-

нее не леченных больных ХЛЛ после первой линии иммунохимиотерапии по протоколу FCR.

Известно, что схема FCR наиболее эффективна в первой линии терапии ХЛЛ, однако примерно у 30 % пациентов отмечаются признаки рецидива или прогрессирования заболевания в течение 3–4 лет после окончания лечения, что послужило поводом для проведения данного исследования.

С октября 2007 г. по июнь 2009 г. в него было включено 84 пациента, получивших 6 курсов иммунохимиотерапии FCR в стандартных дозах. В случае достижения клинко-гематологической ремиссии и сохраняющегося стойкого клинического ответа спустя 3 мес. после окончания лечения пациенты получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 мес. в течение 3 лет. Все это время они получали профилактически ацикловир и триметоприм/сульфаметоксазол.

Медиана возраста составила 59,9 года (диапазон 37–70 лет), 63 % — мужчины. У 64 % пациентов были немутированные *IgVH*-гены, у 47,6 % — высокий уровень экспрессии CD38, у 57,3 % — высокий уровень экспрессии *ZAP70*, у 26 % — *del(11q)*, у 50 % — *del(13q)*, у 4,7 % — *del(17p)*. МОБ определялась с помощью 4-цветной цитофлуориметрии (чувствительность — 1 клетка ХЛЛ на 10 000 лейкоцитов). Среднее количество проведенных циклов равнялось 5,3. Полностью лечение получило 80 % пациентов.

Представлены результаты, полученные из 29 испанских центров, по которым проведен промежуточный анализ после 1 года (6 циклов) поддерживающей терапии ритуксимабом. При анализе всех пациентов, вошедших в исследование, после первой линии терапии частота общего ответа,

полного ответа, частичного ответа, отсутствия ответа и прогрессии заболевания составила 95,2, 73,8, 21,4, 3,6 и 1,2 % соответственно. Таким образом, из 84 пациентов только 75 были кандидатами на поддерживающую терапию ритуксимабом. У них была установлена МОБ, которая у пациентов в ПР определялась в 27 % случаев, не определялась — в 57 %. Основными осложнениями после первой линии терапии были миелотоксичность (29 пациентов, 33,7 %) и инфекции (34 % пациентов). Из 75 больных, начавших получать поддерживающую терапию, 9 были исключены из исследования из-за прогрессии (1), токсичности (5) и по решению исследователя (3). К июню 2010 г. 37 (49 %) пациентов завершили первый год поддержки и были доступны для оценки ответа. Из них 24 (64,8 %) не имели признаков МОБ. 8 пациентов с признаками МОБ после первой линии терапии на фоне поддерживающего лечения были разделены на две группы: у 3 исчезли признаки МОБ, у остальных 5 она сохранялась, но число лейкозных клеток существенно снизилось. У 4 из 5 пациентов с частичным ответом после первой линии на фоне поддерживающей терапии эффект от лечения стойко сохранялся, а у одного заболевание прогрессировало. В целом на фоне поддерживающей терапии 70,2 % пациентов достигли полного ответа без признаков МОБ и 97,3 % пациентов сохранили ответ, достигнутый после первой линии терапии.

Таким образом, по предварительным данным, поддерживающее лечение ритуксимабом после иммунохимиотерапевтического воздействия по протоколу FCR в первой линии терапии способно улучшать качество достигнутых ремиссий, не увеличивая токсичность и не ухудшая качество жизни пациентов.

## МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил канд. мед. наук Ю.М. Кучма

В образовательной программе ASH 2010 по разделу «Множественная миелома» были представлены две лекции, в которых дан подробный анализ проблем системного амилоидоза и моноклональной гаммапатии неопределенного значения.

Первая лекция называлась «Системный амилоидоз легких цепей: достижения в области диагностики, прогнозирования и терапии», авторы Adam D. Cohen и Raymond L. Comenzo (Филадельфия и Бостон, США).

Системный амилоидоз легких цепей (systemic light-chain amyloidosis, AL) вызывается патологическими белками легких цепей иммуноглобулинов, которые соединяются и откладываются в виде особых фибрилл, приводя к нарушению функций органов и смерти, чаще всего от сердечной недостаточности. Авторы называют его «протеотоксической клональной плазмоклеточной болезнью», вызванной аномальными молекулами-предшественницами, которые имеют

неправильную пространственную конфигурацию. Заболеваемость AL составляет 8–10 случаев на 1 000 000 населения в год, средний возраст на момент постановки диагноза — 63 года, средняя продолжительность жизни в отсутствие лечения — 12 мес. Другой, наиболее распространенный, вид системного амилоидоза — транстретин тип (amyloidosis transthyretin, ATTR), вызванный мутантными (наследственными) вариантами или диким (старческим) типом транс-

тиретина. Вторичный амилоидоз, хотя и редкий в развитых странах, все еще встречается при аутоиммунных или воспалительных заболеваниях, злокачественных опухолях (например, при почечноклеточном раке) и хронических инфекциях. AL остается «сиротской (orphan) болезнью»: никаких лекарств, одобренных специально для AL, не существует.

#### **Постановка диагноза и типирование**

Поскольку клинические проявления одинаковы для различных типов амилоидоза, признаки поражения определенного органа не позволяют установить тип амилоидоза у конкретного пациента. У одного больного могут присутствовать два белка-предшественника, что вызывает недоумение в отношении типа амилоидоза. Это особо актуально для пожилых мужчин, у которых чаще встречаются как моноклональные гаммапатии, так и дикий тип ATTR. В этих случаях пациенты почти всегда имеют один тип амилоида, который вызывает болезнь, и существует риск неправильной диагностики наследственного заболевания, которое поражает семью пациента, неправильного лечения химиопрепаратами или того и другого. К счастью, последние достижения в области диагностического тестирования могут определить тип амилоидоза с высокой надежностью и точностью.

Амилоидоз остается морфологическим диагнозом. Биопсия вовлеченного органа или ткани из другого места (например, брюшного жира) должна продемонстрировать отложение амилоида классическим окрашиванием конго красным или электронной микроскопией. Иммуногистохимическое окрашивание для типирования часто ненадежно и неточно, в то время как иммуно-электронная микроскопия (immunogold electron microscopy, IEM) — надежный метод, но ограничен наличием антисывороток. Лазерная микродиссекция с масс-спектрометрией (laser microdissection with mass spectrometry, LMD/MS) со стандартизованной биоинформационной оценкой составляющих конгофильных депозитов в настоящее время считается «золотым стандартом» для типирования амилоида, позволяя точно идентифицировать тип более чем в 98 % случаев. LMD/MS необходима для типирования в тех случаях, когда у пациента присутствуют два потенциальных амилоидных белка-предшественника. Секвенирование генов ДНК, связанных с наследственными вариантами болезни, также по-

лезно, особенно для подтверждения белковых находок и последующего скрининга у родственников.

#### **Стадирование, прогноз и ответы на лечение**

После того как наличие амилоидоза установлено с помощью биопсии, необходимо определить белок-предшественник и степень вовлечения органов. Тестирование на моноклональную гаммапатию осуществляется путем исследования белков сыворотки крови и мочи и биопсией костного мозга с иммуногистохимическим окрашиванием на CD138,  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепи и окрашиванием конго красным на амилоид. Анализ сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) имеет решающее значение для оценки и мониторинга пациентов с AL, т. к. метод иммунофиксации в сыворотке крови и моче имеет ограниченную чувствительность. Использование всех трех методов дает возможность определить парапротеин у 99 % пациентов. Редко формирующиеся амилоид легкого типа образуются в результате лимфолифферативных заболеваний низкой степени злокачественности, и в этих случаях требуется лечение соответствующего В-клеточного заболевания. Если клональное В-клеточное заболевание не выявляется, то AL-тип маловероятен и необходимо оценить возможность других типов амилоидоза. Если выявляется моноклональная гаммапатия, это почти всегда AL, хотя дополнительные подтверждения должны быть получены методами IEM и LMD/MS. Стадирование вовлеченности сердца — важная часть первичного обследования больного. Критерии оценки исходной вовлеченности органа и ответа на лечение стандартизованы.

Прогноз при AL зависит от степени вовлеченности сердца. Медиана выживаемости больных с поражением сердца без лечения или не ответивших на него составляет 6 мес. Больные жалуются на слабость, одышку, выявляется диастолическая дисфункция сердца, гипертрофия левого желудочка при отсутствии гипертонии и низкий вольтаж на электрокардиограмме. Сывороточные тропонины (Т или I) и натрийуретический пептид В-типа (B-type natriuretic peptide, BNP) — весьма чувствительные показатели вовлеченности сердца, а нормальные их значения исключают клинически значимый амилоидоз сердца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца бывает полезной, особенно у пациентов с гипертрофией левого

желудочка и предшествующей гипертонией или поражением клапанов сердца. Сердечные биомаркеры BNP и тропонин Т (или I) имеют прогностическое значение для оценки выживаемости. Сердечный риск оценивается по системе «сердечного стадирования», включающей эти биомаркеры. Заболевание относится к стадии I, II или III на основании наличия 0, 1 или 2 биомаркеров. Пациенты этих трех групп существенно отличаются по выживанию. У пациентов с вовлечением сердца снижение уровня BNP после терапии более чем на 30 % по сравнению с исходным коррелирует с улучшением общей выживаемости (ОВ), а увеличение этого показателя — с прогрессией заболевания и плохой выживаемостью.

Другим важным прогностическим фактором для амилоидоза служит ответ на лечение. Исходно высокие абсолютные значения СЛЦ связаны с более высокой степенью вовлечения органов и низкой выживаемостью. Достижение гематологического ответа после лечения в виде уменьшения уровня СЛЦ остается основным параметром для прогнозирования улучшения функции органов и увеличения продолжительности жизни. Цель терапии — как правило, гематологический полный ответ (ПО). Он характеризуется отсутствием М-протеина, нормальным составом костного мозга, нормализацией уровня СЛЦ и соотношения  $\kappa/\lambda$ . Достичь ПО у пациентов, которые имеют персистирующую моноклональную болезнь после трансплантации стволовых клеток, можно с помощью дальнейшей поддерживающей терапии. У пациентов с сопутствующими заболеваниями или значительными нежелательными явлениями, связанными с лечением, сокращение СЛЦ на 90 % считается хорошим результатом. Невозможность достичь 50%-го сокращения СЛЦ связано со значительно меньшей выживаемостью, поэтому предлагается изменить или усилить схемы лечения у пациентов с вовлечением многих органов, не достигших хотя бы 50%-го снижения уровня СЛЦ после нескольких циклов терапии. Хотя ПО остается главной целью, достижение как гематологического, так и органного ответа или стабилизации функции органа считается клинически приемлемым результатом во многих случаях. Модифицированные критерии оценки гематологического ответа, основанные на сокращении разницы между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ, были подтверж-

дены у большого количества больных, что стало основой для консенсуса по критериям ответа на недавнем XII Международном симпозиуме по амилоидозу. Клональные плазматические клетки AL имеют повторяющиеся цитогенетические аномалии, в т. ч. t(11;14), удлинение 11q, del(13q) и удлинение 1q, в то время как t(4;14) и del(17p) нехарактерны. Интересно, что t(11;14) при AL связана с плохой ОВ в отличие от ее благоприятного влияния при миеломе. У половины пациентов AL в выделенных плазматических клетках встречается гиперэкспрессия циклина D1 (ген *CCND1* расположен на хромосоме 11q13).

### **Терапия первой линии у пациентов с впервые установленным диагнозом**

Терапия AL направлена на ликвидацию клональных плазматических клеток, продуцирующих токсичный белок-предшественник. При нынешних подходах органное улучшение (ОУ) может произойти у тех, кто достиг по крайней мере частичного гематологического ответа. Достижение сокращения СЛЦ более чем на 90 % или ПО связано с ОУ более чем в 90 % случаев. ОУ может отставать на 6–12 мес. от гематологического ответа. Пероральный мелфалан и дексаметазон (MDex) считаются стандартом терапии первой линии, вызывая гематологический ответ у 67 % пациентов при 33 % ПО с частотой ОУ 48 % в исследовании II фазы, включавшем 45 пациентов. 5-летнее наблюдение этой когорты показало впечатляющую медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 3,8 года и ОВ — 5,1 года. Последующие исследования подтвердили эффективность этого режима, хотя результаты у пациентов с признаками поражения сердца остаются плохими (медиана ОВ 10,5 мес.).

Высокодозная терапия мелфаланом с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) также служит стандартом в первой линии терапии. Высокий уровень гематологических и ОУ был зарегистрирован в нескольких центрах с долгосрочными данными у более 800 пациентов, с медианой ОВ > 10 лет для пациентов, достигших ПО после ТГСК. Энтузиазм по отношению к ТГСК значительно ослабляет высокая смертность, связанная с лечением, — от 5 до 10 % даже в центрах с большим опытом. Рискадаптированная ТГСК, в которой дозы мелфалана определяются в соответствии с возрастом и риск-статусом пациента, может улучшить

раннюю выживаемость. Для того чтобы компенсировать снижение эффективности, связанное с ослабленным кондиционированием, была изучена адъювантная терапия после ТГСК у пациентов, не достигших ПО, которая показала улучшение гематологического ответа. В качестве адъювантной терапии после ТГСК применяли комбинацию талидомид + дексаметазон (TD) или бортезомиб + дексаметазон (BD). В этих 2 исследованиях через 12 мес. после ТГСК был достигнут ПО у 39 и 65 % пациентов соответственно, с высоким уровнем ОУ. Анализ выживаемости в исследовании по адъювантной схеме TD показал, что 69 % больных остаются в живых с медианой наблюдения 52 мес.

Несмотря на такой успех, только 25 % из вновь выявленных пациентов с AL могут быть кандидатами на лечение мелфаланом в дозе 140 или 200 мг/м<sup>2</sup>. Два метода терапии первой линии (MDex и ТГСК) сравнивались французской группой Myelome Autogreffe Groupe в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы. Никаких существенных различий в гематологических или органных ответах не выявлено, но медиана ОВ была значительно лучше в группе MDex (56,9 vs 22,2 мес.;  $p = 0,04$ ). Хотя бессобытийная выживаемость больных в обеих группах исследования оставалась близкой, подтверждая важность MDex в лечении AL, небольшое число оцененных пациентов с ТГСК в этом наблюдении и скрытый риск миелодисплазии и вторичного лейкоза при приеме мелфалана не позволяют сделать вывод о том, что MDex — лучший метод для всех пациентов.

### **Новые препараты и улучшение результатов лечения**

За последнее десятилетие мы стали свидетелями улучшения выживаемости у многих пациентов благодаря новым препаратам, одобренным для лечения миеломы. В отличие от миеломы клинические исследования по AL были ограничены, т. к. на AL не было сосредоточено внимание из-за его редкости. Первым новым агентом, который исследован при рецидиве AL, был талидомид. Он плохо переносился в больших дозах, но показал эффективность в умеренных дозах в сочетании с дексаметазоном: гематологические ответы получены у 40–50 % пациентов после ТГСК. Комбинация циклофосфамид + талидомид + дексаметазон (CTD) про-

демонстрировала обнадеживающие результаты в группе рецидивов и в одноцентровом ретроспективном исследовании у 122 вновь выявленных пациентов (48 % с поражением сердца). CTD имела высокий уровень гематологического ответа с медианой времени до ответа 2 мес. и 3-летней выживаемостью 74 %. Последнее сравнение методом «случай-контроль» CTD и MDex при AL не показало существенных различий в результатах между группами. CTD считается щадящим режимом для стволовых клеток, в отличие от MDex, но побочные эффекты талидомида (нейропатия, брадикардия) и ухудшение застойной сердечной недостаточности остаются существенными при AL.

В исследовании II фазы полные дозы леналидомида имели значительную токсичность, требующую снижения дозы или отмены препарата. Лучшая переносимость была при дозе 15 мг/сут в сочетании с дексаметазоном еженедельно (LenDex). Уровень гематологического ответа составил 40–50 %. В недавнем сообщении о более чем 100 пациентах с рецидивирующим AL, леченных LenDex, было 52 % гематологических ответов с 16 % ПО, медиана ОВ составила около 2 лет, ВБП у достигших ПО — более 3 лет. Продолжается несколько исследований I–II фазы сочетания LenDex с пероральным приемом мелфалана или циклофосфамида. Имеются предварительные данные о том, что требуется сокращение дозы миелосупрессивных агентов, а уровень ответов существенно не отличается от того, который был получен при лечении MDex. В предварительном сообщении по исследованию II фазы Pomalidomide с еженедельным приемом дексаметазона (PomDex) подчеркивается перспективность этого мощного иммуномодулирующего препарата: более 1/3 ранее неоднократно леченных пациентов с рецидивом AL достигли гематологического ответа в течение 6 мес. Поддерживающая терапия иммуномодуляторами в конечном итоге может оказаться важной при AL, так же как и при миеломе.

Безопасность и предварительная эффективность бортезомиба в монорежиме при рецидиве AL были оценены в недавнем исследовании I фазы, включившем 31 пациента. Максимальная переносимая доза не была достигнута, и дальнейшая оценка дозы 1,3 мг/м<sup>2</sup> по стандартной схеме 2 раза в неделю и 1,6 мг/м<sup>2</sup> еженедельно на протяжении 4 из 5 нед. была завершена на уровне II фазы. В

этом исследовании фазы I–II ( $n = 70$ ) общий ответ (ОО) и ПО были одни из самых высоких для монотерапии: 69 % ОО с 38 % ПО при использовании препарата 1 раз в неделю, 67 % ОО с 24 % ПО при введении бортезомиба 2 раза в неделю ( $n = 34$ ). ВБП в первый год превысила 75 % и ОВ — 90 %. Улучшение функции почек отмечалось у 14 (29 %) из 49 больных, и объективные ответы по улучшению функции сердца были получены у 5 (13 %) из 39 больных. В ретроспективном исследовании у 94 пациентов (81 % ранее леченных), получавших бортезомиб 2 раза в неделю и дексаметазон, зарегистрирован 71 % ОО с 25 % ПО, медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 25 мес., 1-летняя ОВ — 75 %. В исследовании II фазы адъювантной терапии бортезомибом и дексаметазоном у пациентов, не достигших ПО после ТГСК, было более 90 % пациентов, у которых улучшился гематологический ответ. Через 1 год после ТГСК 65 % больных достигли ПО и 55 % имели ОУ. Наиболее поразительным в клинических испытаниях, в которых пациенты с AL получали бортезомиб, было быстрое время ответа, как правило около 1 мес., что крайне важно у пациентов с терминальным органным повреждением.

Бортезомиб в настоящее время оценивается в сочетании с мелфаланом и дексаметазоном (BMDex), уровень ОО — более 80 %, ПО — 42 %. У первых 35 пациентов, включенных в это исследование II фазы, потребовалось сокращение дозы бортезомиба на 40 % из-за тромбоцитопении или периферической нейропатии, но только 1 пациент был исключен из исследования из-за периферической нейропатии III степени. Эти данные, наряду с улучшением выживаемости при лечении бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном при миеломе, оправдывают сравнение BMDex и MDex для терапии первой линии при AL в исследовании III фазы, запланированной Eastern Cooperative Oncology Group и сетью центров в Европе (T. Gidalevitz et al., 2010).

#### **Комбинированное лечение и разработка лекарственных средств для AL**

Несмотря на эффективность иммуномодуляторов и бортезомиба при AL, не было клинических испытаний по сочетанию этих препаратов для лечения AL. Быстрый контроль заболевания, который обеспечивает бортезомиб, и длительность ПО при долгосрочной тера-

пии иммуномодуляторами — весомые предпосылки для такого исследования. Для клинической и организационной поддержки, развития лекарственной программы для AL требуется создание исследовательской сети. Список препаратов, которые сейчас тестируются для лечения миеломы, включает бендамустин, моноклональные антитела (IMGN901, CNTO 328, Elotuzumab, MF4809g), гистондеацетилазу и ингибиторы Hsp90, а также новые ингибиторы протеасом, в т. ч. необратимого действия Carfilzomib и пероральный препарат MLN 9708. Клиническая исследовательская сеть необходима для пациентов с AL, чтобы выполнить исследование I–II фазы с целью оценить новые или комбинированные виды лечения. Ингибиторы, аналогичные амилоидным, разрабатываются также для болезни Альцгеймера. Одной из основных задач продвижения вперед служит стандартизация отчетности о неблагоприятных событиях. За основу такой отчетности предлагается взять шаблон исследования бортезомиба I–II фазы.

#### **Выводы и будущие направления**

В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в лечении больных AL, обусловивший улучшение качества жизни и выживания. Но, к сожалению, пациентов до сих пор выявляют уже с продвинутой и часто необратимой органной недостаточностью. Наличие новых препаратов значительно расширило наш арсенал против AL, и ключевым моментом текущего десятилетия будет вопрос о том, как объединить эти средства и как выдвигать для одобрения новые. Единые согласованные критерии ответа и стандартизация отчетности по неблагоприятным событиям ускорят переход к серьезной разработке лекарственных средств и их тестированию для AL. Возможно, в течение этого десятилетия ТГСК станет более уместной в качестве второй линии терапии, создавая новые способы для мобилизации стволовых клеток и схемы кондиционирования. Авторы выражают надежду на продолжение национального и международного сотрудничества по этим вопросам для улучшения результатов лечения пациентов с AL.

Вторая лекция называлась «Моноклональная гаммапатия неопределенного значения и «тлеющая» миелома: новый взгляд на патофизиологию и эпидемиологию». Она была прочитана Ola Landgren (Бетесда, США).

#### **Определение и эпидемиология**

*От «доброкачественного моноклонального белка» к моноклональной гаммапатии неопределенного значения*

Концепция моноклональных гаммапатий как противоположных поликлональным была впервые сформулирована в 1960 г. Яном Вальденстромом. Он описал больных с моноклональным или M-протеином, которые имели узкую полосу гипергаммаглобулинемии при электрофорезе. Многие из этих пациентов страдали множественной миеломой (ММ) или макроглобулинемией, в то время как у других не было никаких признаков злокачественной опухоли. Вальденстром рассматривал этих пациентов как имеющих «эссенциальную гипергаммаглобулинемию» или «доброкачественный моноклональный белок». В дальнейшем оказалось, что здоровые лица с этим белком имеют повышенный риск ММ, макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза легких цепей или других, связанных с этим белком заболеваний. На основании этих наблюдений R. Kyle в 1978 г. ввел термин «monoclonal gammopathy of undetermined significance» (MGUS) — «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (МГНЗ). Согласно диагностическим критериям Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) в 2010 г. МГНЗ определяется следующим образом (необходимо наличие всех трех критериев): 1) сывороточный моноклональный белок до 3 г/дл; 2) клон плазматических клеток костного мозга до 10 %; 3) отсутствие гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и остеодеструкции. Скрининговые исследования показали, что МГНЗ обнаруживается примерно у 3,2 % лиц белой расы в возрасте старше 50 лет. Примерно в 2 раза выше распространенность среди африканских мужчин, афроамериканских женщин и лиц с ожирением.

Повышенный риск МГНЗ и/или ММ связан с хронической антигенной стимуляцией, а также воздействием пестицидов. В последнее время большие популяционные исследования показали двукратное увеличение относительного риска ММ среди 37 838 родственников первой степени родства 13 896 больных ММ (по сравнению с 151 068 родственниками первой степени родства 54 365 лиц контрольной группы). Кроме того, выявлено 3-кратное повышение относительного риска МГНЗ и ММ среди 14 621 родственника первой степени

родства 4458 пациентов с МГНЗ (по сравнению с 58 387 родственниками первой степени родства 17 505 лиц контрольной группы). Эти наблюдения подтверждают роль как генетической предрасположенности, так и иммунных факторов в развитии МГНЗ и ММ.

МГНЗ обычно упоминается в литературе как одна нозология. Однако различают лимфоидную (или лимфоплазмоцитондную) и плазмноклеточную формы этого заболевания, которые имеют четкие клинические и лабораторные различия. У 15–20 % пациентов с МГНЗ секретируется IgM, в основном они имеют лимфоидный или лимфоплазмоцитондный фенотип; не-IgM (IgG > IgA > только легкие цепи Ig > IgD > IgE) МГНЗ имеют плазмноклеточный фенотип. Первичный амилоидоз принадлежит к плазмноклеточной категории МГНЗ и характеризуется патологическими отложениями в различных тканях фрагментов легких цепей моноклональных иммуноглобулинов, продуцируемых МГНЗ-опухольями. Как правило, плазмноклеточные МГНЗ-опухольи прогрессируют до ММ или близких к ней плазмноклеточных заболеваний, в то время как лимфоидная МГНЗ — до макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы или других злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Молекулярно-генетические события, ответственные за патогенез двух видов МГНЗ, существенно различаются. Предполагается, что лимфоидная и плазмноклеточная МГНЗ — различные биологические единицы.

*От «множественной миеломы без прогрессирования» к «тлеющей» множественной миеломе*

В 1980 г. R. Kyle впервые описал тлеющую множественную миелому (ТММ) как отдельную единицу — «болезнь, которая соответствует критериям ММ, но не имеет прогрессирующего течения» — у 6 пациентов, имевших 10 % плазматических клеток в костном мозге и 3 г/дл моноклонального белка, без прогрессирования до ММ по крайней мере в течение 5 лет. С момента этого первоначального описания диагностические критерии ТММ развивались. С использованием этих критериев было проведено несколько исследований ТММ, также включавших пациентов с легкой анемией, имеющих М-протеин менее 4,5 г/дл, протеинурию Бенс-Джонса, плазматические клетки костного мозга более 15 %, при этом процент плазматических клеток костного мозга полностью игнорировался.

Многие исследования различали ТММ и индолентную ММ (ИММ). ИММ описывается как либо «мягко симптоматическая» форма ММ, либо форма, при которой минимальные повреждения органов были клинически очевидными при отсутствии жалоб. Например, в некоторых исследованиях, пациенты с литическим поражением костей на рентгенограммах, но без патологических переломов были классифицированы как имеющие ИММ. Обычно пациенты с ТММ и ИММ объединялись в группу бессимптомной ММ, а в некоторых исследованиях ТММ и бессимптомная ММ считаются эквивалентами. Учитывая эти различные определения, нужно быть осторожным при оценке результатов различных исследований. Представляется проблематичным сравнивать данные ТММ, собранные до 2003 г., до того как IMWG выпустила консенсус в отношении конкретных диагностических критериев моноклональных гаммапатий.

Согласно диагностическим критериям IMWG 2010, ТММ определяется следующим образом (обязательно наличие обоих признаков): 1) сывороточный моноклональный белок (IgG или IgA) 3 г/дл и/или клональные плазматические клетки костного мозга 10 %; 2) отсутствие поражения органов, таких как остеодеструкции, анемия, гиперкальциемия или почечная недостаточность, связанная с плазмноклеточным пролиферативным заболеванием. Бессимптомная ММ в современной литературе служит синонимом ТММ.

Избыточная резорбция кости, измеряемая с помощью биопсии кости и биомаркеров костной ткани, позволяет предположить, что деструкция костной ткани, не обнаруживаемая при исследовании скелета, присутствует и у некоторых пациентов с МГНЗ. Это открытие объясняет давние сообщения о повышенном риске переломов костей у больных МГНЗ, независимо от злокачественной трансформации. В небольших исследованиях использовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) у пациентов с ТММ и обнаружили у некоторых из них скрытые костные поражения. На основании обследования 72 пациентов с ТММ, которое показало, что у лиц с ненормальной МРТ позвоночника время до прогрессирования в ММ было коротким, в 2010 г. в руководство IMWG было включено следующее положение: «МРТ позвоночника и таза рекомендуется, т. к. она может обнаружить скрытые поражения и, если

они имеются, прогнозировать более быстрый переход к симптоматической миеломе». Следует иметь в виду, что клинические критерии поражения органов сильно зависят от чувствительности и специфичности методов, используемых для их обнаружения. Скорее всего, определение повреждения органов изменится в ближайшие годы, т. к. технологии изображения и молекулярных маркеров улучшаются и это будет иметь прямое влияние на клиническое ведение больных, выявленных на стадии, предшествующей ММ.

### **Клиническая дилемма**

*Риск прогрессирования до множественной миеломы*

Хотя у конкретного пациента в настоящий момент невозможно предсказать, будет ли МГНЗ прогрессировать до ММ или останется доброкачественной, с популяционной точки зрения значение МГНЗ хорошо известно. На основании данных клиници Мейо длительное наблюдение за пациентами МГНЗ показывает, что средний риск злокачественной лимфопролиферативной опухоли составляет 1 % в год. Учитывая это, как только диагноз установлен, пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы, что МГНЗ — предопухольевая патология с относительно низким риском прогрессирования до ММ или близких к ней заболеваний. Помимо злокачественной трансформации пациенты с МГНЗ также имеют более высокий риск переломов костей и тромбозов глубоких вен. Активация остеокластов и гиперкоагуляция случаются на ранних стадиях плазмноклеточных неоплазий, а не только в начале ММ. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что пациенты с МГНЗ (по сравнению с общей популяцией) имеют значительно меньшую продолжительность жизни и повышенный риск смерти от бактериальных инфекций, болезней сердца, печени, почек, хотя это может быть в первую очередь связано с различными основными заболеваниями, которые привели к обнаружению МГНЗ.

В первом и самом большом систематическом исследовании, посвященном ТММ, были собраны ретроспективные данные о 276 пациентах, наблюдавшихся в клинике Мейо в период между 1970 и 1995 г. В этом исследовании пациенты с ТММ имели 10%-й среднегодовой риск прогрессирования до ММ в течение

первых 5 лет от момента диагноза. Риск уменьшался до 3 % ежегодно в течение следующих 5 лет, а в дальнейшем наблюдалось его снижение до 1 % прогрессии в год, как при МГНЗ.

Как уже отмечалось, нет надежных биологических предикторов прогрессирования МГНЗ и/или ТММ до ММ. В отсутствие таких маркеров риск-стратификация пациентов с МГНЗ и ТММ в настоящее время основана на нескольких отдельных клинических переменных, которые были определены в эпидемиологических исследованиях. На сегодня предложены две основные риск-стратификационные модели: 1) модель клиники Мейо и 2) модель испанской группы РЕТНЕМА (Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatía Maligna).

#### **Клиническая модель риск-стратификации клиники Мейо**

Модель клиники Мейо концентрируется главным образом на аномалиях белков сыворотки. Для пациентов с МГНЗ неблагоприятными факторами риска считаются не IgG-изотип, концентрация М-белка более 1,5 г/дл и ненормальное соотношение сывороточных СЛЦ. В этой модели при 20-летнем наблюдении пациенты с МГНЗ с тремя факторами риска имели средний абсолютный риск прогрессирования до ММ 58 %; для пациентов с двумя, одним и без факторов риска соответствующие абсолютные риски составляли 37, 21 и 5 % соответственно. Для пациентов с ТММ неблагоприятными факторами считаются М-протеин 3 г/л, ненормальное соотношение СЛЦ и 10 % плазматических клеток костного мозга. В 5-летнем наблюдении больные ТММ со всеми тремя факторами риска в среднем имели кумулятивный риск прогрессии до ММ 76 % (медиана ВДП 1,9 года), для пациентов с двумя или одним фактором риска соответствующие риски составили 51 (медиана ВДП 5,1 года) и 25 % (медиана ВДП 10 лет) соответственно.

#### **Клиническая модель риск-стратификации испанской группы РЕТНЕМА**

Испанская модель использует многопараметрическую проточную цитометрию аспиратов костного мозга для дифференцировки aberrantных и нормальных плазматических клеток. Плазматические клетки характеризуются экспрессией CD138 и CD38. Особенность aberrantных плазматических клеток заключается в сниженной экспрессии CD38, CD56 и от-

сутствии CD19 и/или CD45. Среди 93 пациентов с ТММ и 407 с МГНЗ процент фенотипически aberrantных плазматических клеток и всех плазматических клеток костного мозга на момент диагностики позволил стратифицировать больных МГНЗ и ТММ по прогрессии к явной ММ. В этом исследовании пациенты с МГНЗ и ТММ с 95 % aberrantных плазматических клеток костного мозга на момент постановки диагноза имели значительно более высокий риск прогрессии до ММ. 95 % aberrantных плазматических клеток костного мозга, ДНК-анеуплоидия и иммунопарез оказались независимыми предикторами прогрессии до ММ. В частности, у больных МГНЗ отсутствие, один или два фактора риска (95 % aberrantных плазматических клеток костного мозга и ДНК-анеуплоидия) риск прогрессирования на 5 лет составил 2, 10 и 46 % соответственно. У пациентов с ТММ (факторы риска: 95 % aberrantных плазматических клеток костного мозга и иммунопарез) соответствующие риски на 5 лет равнялись 4, 46 и 72 % соответственно.

#### **Текущие клинические рекомендации**

В целом можно утверждать, что ежегодный мониторинг М-белка в дополнение к обычному медицинскому обследованию у пациентов с МГНЗ с высоким риском представляется полезным. Хотя значение этого и не было доказано, тест простой и его необходимо выполнять, учитывая, что ММ может манифестировать костными деструкциями, которые можно предотвратить у некоторых пациентов, если значительное повышение М-белка обнаружено вовремя. У пациентов с ТММ ежегодный риск прогрессирования до ММ высокий, поэтому тщательный мониторинг в течение нескольких лет должен быть стандартом.

Руководство IMWG 2010 предлагает изначальную стратификацию риска и более индивидуализированное клиническое наблюдение на основе упомянутой выше модели клиники Мейо. Пациентам с МГНЗ низкого риска (М-протеин до 1,5 г/дл, IgG-изотип и нормальное соотношение СЛЦ) необходимо выполнять электрофорез белков сыворотки каждые 6 мес. и, если М-протеин стабилен, далее каждые 2–3 года или при появлении симптомов. Для пациентов с МГНЗ промежуточного и/или высокого риска (М-протеин выше 1,5 г/дл, изотип IgA или IgM, ненормальное соотношение СЛЦ) руководство предлагает исследова-

ние аспирата и биоптата костного мозга в начале наблюдения, далее пациенту следует выполнять электрофорез белков сыворотки и полный анализ крови каждые 6 мес. и, при стабильных показателях, ежегодно в течение всей жизни. Для пациентов с ТММ IMWG рекомендуется исходное исследование скелета, а также аспирата и биоптата костного мозга. Лабораторные тесты и клиническое исследование должны быть выполнены вначале и далее каждые 2–3 мес. после диагностики ТММ. Если результаты стабильны, исследования следует проводить каждые 4–6 мес. в первый год, далее интервал может быть увеличен до 6–12 мес. Исследование скелета должно быть выполнено, если имеются признаки прогрессирования.

Лечение вне клинического исследования не показано. Использование стандартной химиотерапии при ТММ не обнаружило задержки развития активной формы болезни и увеличения ОВ.

Первое рандомизированное исследование III фазы с использованием леналидомида и дексаметазона против наблюдения при ТММ было представлено испанской группой на ASH в 2009 г. При медиане наблюдения около 1,5 года предварительный анализ показал следующее: в группе наблюдения частота прогрессии была сходна с историческим контролем, а в группе лечения только 2 % пациентов имели прогрессию до ММ. Важно отметить, что из-за короткого времени наблюдения промежуточный анализ не смог определить, улучшает ли лечение на ранней стадии ОВ или нет. Пока на этот важный вопрос ответа нет. В то же время мы не знаем, может ли раннее лечение приводить к селекции агрессивных клонов, которые способны выживать в микроокружении, поврежденном лечением. Поскольку ни один из этих сценариев не доказан, важно проводить хорошо спланированные клинические исследования, направленные на лечение больных ТММ.

#### **На пути от предвестника к полномасштабной злокачественности (от МГНЗ к ММ)**

##### *ММ предшествует МГНЗ*

Хорошо известно, что пациенты с МГНЗ имеют повышенный риск прогрессирования до ММ и других близких к ней злокачественных новообразований. Однако недавно 2 независимых исследования представили убедительные доказательства того, что практически во всех случаях

ММ предшествует МГНЗ. Недавнее общенациональное популяционное проспективное скрининговое исследование в США, в которое было включено 77 469 здоровых взрослых, выявило 71 человека, заболевшего ММ в ходе исследования. Средний возраст на момент постановки диагноза ММ был 70 лет. Исследование образцов сыворотки, полученной за 10 лет до постановки диагноза ММ, показало, что во всех случаях ММ предшествовала МГНЗ. В соответствии с последними данными средняя концентрация М-протеина в группе возрастала с течением времени. За 2 года до постановки диагноза ММ доля пациентов с МГНЗ и ненормальным соотношением СЛЦ составила 85 %, подтверждая роль исследования СЛЦ в общепринятой практике наблюдения МГНЗ. Важно отметить, что, когда были оценены белковые нарушения у отдельных пациентов, наблюдались следующие модели: примерно в половине исследуемой популяции концентрация М-протеина и соотношение СЛЦ увеличивались из года в год до диагноза ММ. У другой половины поддерживался стабильно ненормальный уровень белка сыворотки до диагноза ММ. Таким образом, стабильный М-протеин или уровень СЛЦ не исключают развития ММ. До тех пор пока лучшие молекулярные маркеры для прогрессии в ММ недоступны, клиницисты должны определять клинические меры, исходя из обычных анализов крови (включающих почечную функцию, гемоглобин и кальций сыворотки), а также уровня М-протеина в сыворотке крови и моче для мониторинга МГНЗ.

В другом исследовании проанализированы предиагностические образцы сыворотки крови от 30 пациентов с ММ, которые хранятся в репозитории Министерства обороны США. Результаты были весьма сходные. Военное исследование показало, что 27 (90 %) из 30 больных ММ имели предшествующий диагноз МГНЗ. Из 3 пациентов, у которых не обнаруживалась МГНЗ до диагноза ММ, у одного был только один образец сыворотки более чем за 5 лет до диагноза ММ, а у двух других была выявлена ММ IgD (подтип с очень низким уровнем секреции моноклональных иммуноглобулинов) с образцами сыворотки только за 3 и 5 лет до диагноза соответственно.

Эти новые данные 2 независимых исследований устанавливают важную роль МГНЗ на пути к ММ.

В конечном счете эти данные будут определять новые цели, которые могут быть использованы для задержки и предотвращения прогрессии ММ.

С точки зрения клиники важно иметь в виду следующее: в то время как МГНЗ, ТММ, ММ могут быть дифференцированы на основании клинических диагностических параметров, к сожалению, в настоящее время нет определяющих молекулярных или иммунофенотипических маркеров для дифференцировки плазматических клеток этих трех различных типов. Точно так же ни одна из известных генетических аномалий ММ, определяемая кариотипированием или методом FISH, не может предсказать переход от МГНЗ и/или ТММ к ММ. Кроме того, 2 предыдущих исследования, используя метод FISH, не смогли показать каких-либо значительных цитогенетических различий между МГНЗ и ТММ. В 2003 г. Международное рабочее совещание рассмотрело различные исследования и определило, что некоторые цитогенетические аномалии присутствуют практически во всех случаях МГНЗ и ТММ; часто эти изменения не могут дифференцировать ММ от ее предшественников, хотя некоторые события, такие как делеции и мутации *TP53* или гомозиготные делеции *p18*, гораздо более распространены при высокоагрессивной, рефрактерной или экстремедуллярной ММ.

В научных исследованиях, направленных на расшифровку геноза миеломы, ценен метод точечных мутаций. Он выявляет мутации *N-RAS* и *K-RAS* с гораздо более высокой частотой у больных ММ по сравнению с МГНЗ. Это означает, что вторичное трансформирующее событие может меняться в зависимости от начального онкогенного события. 5 пациентов с прогрессированием от ТММ до ММ ежегодно обследовались методами FISH и геномных микрочипов. Обнаружена *del(1p23)*, которая была связана с трансформацией в ММ. Другие исследования показали корреляцию между увеличением длинного плеча хромосомы 1 и развитием ММ. Эти данные демонстрируют необходимость дальнейших исследований в этой области. Кроме того, кариотип и метод FISH обнаружили транслокацию с образованием онкогена *MYC* в период перехода от ТММ к ММ. Это было ранее выявлено в 15 % случаев ММ, но только у 3 % больных МГНЗ и ТММ. Профиль экспрессии генов показал, что экспрессия РНК *MYC* значительно выше при ММ по срав-

нению с МГНЗ и далее по сравнению с нормальными плазматическими клетками. Таким образом, раннее увеличение экспрессии *MYC* может быть связано с эпигенетическими факторами, а дальнейшее увеличение — с хромосомными перестройками.

Исследования, сфокусированные на сложных взаимодействиях в костном мозге, были проведены с использованием проточной цитометрии. Как уже говорилось выше, в разделе о модели риск-стратификации испанской группы РЕТНЕМА, характерные изменения в aberrантных плазматических клетках включают отсутствие CD19, снижение CD45, CD38 и/или гиперэкспрессию CD56. Предварительное исследование установило, что почти во всех случаях ММ есть 95 % аномальных плазматических клеток по сравнению с 60 % при ТММ и 18 % при МГНЗ. Кроме того, последний анализ профиля экспрессии генов костномозговых эндотелиальных клеток показал различия в генной экспрессии между МГНЗ и ММ. Наблюдались также различия, связанные с клеточным и секретируемым компонентами микроокружения, между пациентами с МГНЗ и ММ. Переход от предвестника к полномасштабной болезни также предлагалось связывать с дисбалансом про- и антиангиогенных цитокинов, ответственным за злокачественную пролиферацию. Наконец, микро-РНК, короткие не кодирующие РНК-последовательности, которые модулируют многие биологические процессы спаривания с целевой мРНК и регулируют их экспрессию, были определены как играющие роль в миеломогенезе.

Исходя из вышеизложенного, признано, что в настоящее время нет надежных биологических маркеров для дифференцировки плазматических клеток при МГНЗ, ТММ и ММ или предсказания трансформации МГНЗ и ТММ в ММ. Переход от предвестника в ММ обусловлен как внутренними изменениями плазматических клеток, так и внешним влиянием стромальных клеток костного мозга, кровеносных сосудов и иммунологических факторов. Как полагают, злокачественная трансформация опосредована, по крайней мере частично, антигенной стимуляцией. Необходимы работы для выяснения роли микроокружения в переходе от предвестника к ММ. Вполне вероятно, что изменения в микроокружении могут способствовать усиленному росту злокачественных плазматических клеток и расширению общей

плазмноклеточной ниши. Важно отметить, что из-за неоднородности плазмноклеточных неоплазий есть большая потребность в дальнейших исследованиях, базирующихся на собранных проспективно парных образцах от одного и того же пациента. Такие усилия обеспечат понимание, которое недостижимо в исследованиях, сравнивающих популяции пациентов в различных фазах болезни в одной временной точке.

#### **Выводы и будущие направления**

С клинической точки зрения есть новые данные, подтверждающие первоначальную стратификацию риска и модели с учетом клинического наблюдения за пациентами с МГНЗ. Пока нет более надежных биологических маркеров, которые позволили бы предсказать для отдельного пациента риск прогрессии в ММ, IMWG 2010 предлагает для больных МГНЗ

модель риск-стратификации клиннки Мейо. Руководство рекомендует рассматривать пациентов с ТММ в качестве кандидатов для клинических исследований по химиопрофилактике, однако за пределами испытаний стандартом в этой группе остается наблюдение. С исследовательской точки зрения разработка более совершенных биологических и молекулярных маркеров улучшит наше знание молекулярных путей, участвующих в миелопогенезе. Это поможет нам не только в понимании биологии плазмноклеточных дискразий, но и в определении новых терапевтических целей и методов лечения этих заболеваний. Выявление того, что МГНЗ постоянно предшествовала ММ, подчеркивает необходимость исследований, основанных на проспективно собранных парных образцах от одного и того же пациента, с целью различить доброкаче-

ственное (с низким уровнем риска) и прогрессирующее (с высокой степенью риска) предшествующие заболевания и оценить основные механизмы прогрессии. Такое понимание позволит определить новые цели, которые могут быть использованы для задержки и предотвращения прогрессии ММ. Родственники пациентов с МГНЗ или ММ имеют более высокий относительный риск МГНЗ и ММ (по сравнению с членами семьи здоровых лиц). Однако следует подчеркнуть, что абсолютный риск ММ представляется низким и вне клинических исследований стандартом для предшественников ММ остается наблюдение. В настоящее время, т. к. не найдено лечения, которое могло бы продлить выживание пациентов с МГНЗ/ТММ, скрининг на плазмноклеточные заболевания среди членов семьи вне клинических исследований не рекомендуется.

