

С 7 по 10 июня 2007 г. в Вене состоялся XII Международный конгресс Европейской гематологической ассоциации — ЕНА. Мы представляем сообщения о некоторых вопросах, рассматривавшихся на конгрессе на тех заседаниях, которые посетили наши коллеги.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовили А.Ю. Зарицкий, Л.Л. Гиршова, Э.Г. Ломаия

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.

На протяжении последних 20 лет общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) существенно не изменилась. По данным разных исследований, ремиссию удается получить у 60—80% пациентов, но большинство из них впоследствии умирают от рецидива болезни. Основными цитостатиками, применяемыми в терапии ОМЛ, по-прежнему остаются антрациклины и цитозин арабинозид. Добавление к ним других цитостатиков и увеличение дозы цитозин арабинозида на этапе консолидации существенно не повысили ни частоту ремиссии, ни общую выживаемость больных. В течение последних десятилетий, несмотря на отсутствие улучшения результатов терапии, в изучении патогенеза болезни и факторов риска сделан огромный скачок. Известно, что развитие острых лейкозов является следствием лейкоэмической трансформации наиболее ранней CD34⁺/CD38⁻ стволовой клетки. Можно предположить, что терапия цитостатиками, на фоне которой нередко удается получить полную морфологическую ремиссию, преимущественно повреждает более зрелые лейкоэмические клетки. Довольно часто рецидивы возникают после достижения не только морфологической, но и молекулярной ремиссии. Известно, что современные методы исследования способны определять остаточные лейкоэмические клетки лишь при их количестве более 10⁻⁴—10⁻⁶. Оставшиеся в организме сотни, а то и тысячи ранних предшественников лейкоэмических клеток, малочувствительных к терапии цитостатиками, впоследствии могут быть причиной рецидива болезни. В докладах было отмечено, что в настоящее время все больше внимания уделяется патогенетической терапии ОМЛ. По-видимому, в дальнейшем улучшение результатов лечения больных ОМЛ возможно при использовании препаратов, блокирующих те или иные сигнальные пути, вовлеченные в лейкоэмическую трансформацию клетки. Интенсивное изучение особенностей фенотипа лейкоэмических клеток и разработка моноклональных антител — также перспективное направление в терапии острых лейкозов. Яркими примерами патогенетически направленной терапии являются применение полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) при остром промиелоцитарном лейкозе, иматиниба при хроническом миелолейкозе и ритуксимаба при CD20⁺ лимфопролиферативных заболеваниях.

Несмотря на то что экспрессия CD34 и отсутствие CD38 характерны как для лейкоэмической, так и для нормальной стволовой клетки, отличие между ними по представленным на их поверхности антигенам, безусловно, существует. Фенотип нормальной клетки и миелоидной лейкоэмической клетки, соответственно, представлен lin⁺/CD34⁺/CD38⁻/CD90⁺/CD123^{-lo}/CD117⁺/CD71⁺/HLA-DR⁻ и lin⁺/CD34⁺/CD38⁻/CD90⁺/CD123⁺/CD117⁺/CD71⁺/HLA-DR⁻ мембранными антигенами. Известно также, что большинство стволовых клеток ОМЛ экспрессируют CD33-антиген, однако он не является специфическим только для лейкоэмической клетки и выявляется также на нормальных предшественниках. Этим можно объяснить тот факт, что при лечении больных ОМЛ гемтузумабом озогамацином, моноклональными антителами к CD33, наряду с высокой частотой ремиссии часто наблюдается и продолжительная цитопения.

Известно, что CD123, рецептор для интерлейкина 3α, экспрессируется на CD34⁺/CD38⁻ клетках ОМЛ. Экспрессия CD123 выявляется также на зрелых нормальных клетках. Соединение интерлейкина 3 с дифтерийным токсином (DT388IL3) показало высокую активность против лейкоэмических, но не против здоровых ранних предшественников гемопоэза в исследованиях *in vitro* и *ex vivo*. Предполагается, что препарат будет направлен на воздействие и элиминировать лейкоэмические клетки. Несмотря на возможность повреждения зрелой популяции здоровых клеток, вероятно, цитопения будет неглубокой и непродолжительной. Начаты первые клинические исследования препарата у резистентных больных ОМЛ.

Причина возникновения лейкоэмической клетки при ОМЛ неизвестна, но результатом лейкоэмической трансформации клетки является нарушение процессов дифференцировки, апоптоза, баланса между покоящимся и пролиферирующим пулом стволовых клеток, а также повышенная способность к самовоспроизведению.

В норме вход в клеточный цикл в стволовых клетках четко контролируется, что предотвращает постепенное уменьшение пула резервных покоящихся клеток. Центральное место в регуляции этого процесса, по всей вероятности, принадлежит белкам PI3K-AKT-FoxO. Повышенная активность PI3K выявлена в лейкоэмических клетках. Передача сигналов по PI3K-AKT путям на ДНК опосредуется белком mTOR. Использование ингибиторов данного белка рапамицина (sirolimus) и его дериватов (RAD001, temsirolimus, AP23573, CCI-779) в исследованиях *in vitro* приводило к восстановлению нормального клеточного цикла. Кроме того, лечение данными препаратами увеличивало продолжительность жизни мышей с ОМЛ. Важно также, что эти препараты практически не повреждали нормальные стволовые клетки.

Механизмы повышенной способности лейкоэмических клеток к самовоспроизведению недостаточно изучены. Предполагается, что значение имеют мутации генов *HOX*, *WNT/β-катенина*, *NOTCH*, *PTEN*, *Hedgehog* и *BMI-1*. Кроме того, в этот процесс могут быть вовлечены ассоциированные с некоторыми видами ОМЛ химерные гены *MOZ-TIF2*, *MLL-ENL* и *MLL-AF9*. Известно также, что AP-1 транскрипционные факторы JunB и c-Jun вовлечены в миелопоэз. JunB является супрессором роста опухолей и, вероятно, играет роль в регуляции самовоспроизведения лейкоэмических клеток. При ОМЛ выявлена гипокспрессия гена *JunB*. Модулирование JunB-опосредованных транскрипционных сигналов также является привлекательным в терапии ОМЛ.

Еще один представитель семейства транскрипционных факторов NF-κB контролирует экспрессию генов в ответ на воздействие цитокинов, ростовых факторов, стрессовых стимулов, а также вирусных и бактериальных агентов. Ингибция NF-κB приводит к усилению апоптоза в опухолевых клетках. Высокая активность NF-κB характерна для лейкоэмических клеток CD34⁺, но не нормальных клеток CD34⁺. Показано, что ингибитор протеасом MG-132 подавляет активность NF-κB в клетках ОМЛ и приводит к усилению апоптоза в лейкоэмических клетках CD34⁺, но не в нормальных клетках CD34⁺. Более того, совместное применение MG-132 и идарубина предотвращало приживание лейкоэмических, но не здоровых клеток у мышей. Партенолид, ингибитор NF-κB, растительный препарат, ранее применяемый для лечения головных болей и ревматоидного артрита, показал свою противоопухолевую активность. Препарат также преимущественно воздействует на лейкоэмические и не действует на нормальные стволовые клетки. Наряду с подавлением активности NF-κB пар-

тенолид, вероятно, повышает активность ROS (reactive oxygen species). Предварительная экспозиция клеток ОМЛ с антиоксидантом N-ацетилцистеином полностью блокирует эффект парте-нолида. К сожалению, низкая растворимость партенолида не дает возможности для его широкого клинического использования, но ведутся работы по химической модификации препарата.

Восстановление процессов дифференцировки является еще одним широко изучаемым направлением. Применение дифференцирующей терапии ATRA при остром промиелоцитарном лейкозе привело к существенному улучшению результатов лечения больных. CD44-антиген является проводником внешних стимулов, регулирующих дифференцировку клетки. Он является гликопротеином и функционирует как молекула клеточной адгезии для связывания с лигандом матрикса — гиалуроном. В исследованиях *in vitro* показано, что его взаимодействие с H90 моноклональными антителами приводит к восстановлению дифференцировки в лейкоэмических клетках ОМЛ. Кроме того, применение H90 *in vivo* у мышей, которым трансплантировали клетки ОМЛ, приводило к элиминации опухолевых клеток.

Проведенные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования дали представления об ОМЛ как о генетически гетерогенной группе заболеваний. В настоящее время известно около 200 структурных и количественных цитогенетических перестроек, встречающихся при ОМЛ и являющихся важным прогностическим фактором достижения полной ремиссии, риска рецидива и длительности общей выживаемости.

В 45% случаев развитие ОМЛ сопровождается сохранением нормального кариотипа, что считается благоприятным прогностическим фактором. Тем не менее результаты терапии и в этой группе пациентов не очень высокие — при длительном наблюдении безрецидивная выживаемость достигает всего 20—40%. Использование современных молекулярно-генетических технологий позволяет выявлять молекулярные перестройки при нормальном кариотипе. Иными словами, группа ОМЛ без цитогенетических поломок тоже является гетерогенной и неоднозначной по прогностическим факторам.

Мутация FLT3-тирозинкиназного рецептора — достаточно частая находка при ОМЛ. Мутации *FLT3-ITD* и *FLT3-TDK* встречаются в 28—33 и 5—14% случаев ОМЛ с нормальным кариотипом соответственно. Известно, что мутация *FLT3-ITD* ассоциирована с плохим прогнозом. В то же время сохранение аллели *FLT3-WT* («дикого типа») значительно улучшает прогноз заболевания. Эффективность применения ингибиторов FLT3-мутации как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками активно изучается.

Таким образом, большое количество препаратов находится на этапе исследований *in vitro*. Часть из них уже активно используется в клинических исследованиях. Знание биологии опухоли важно для успешной борьбы с ней. Изучение отличий лейкоэмических и здоровых стволовых клеток помогает в разработке препаратов, более специфических для опухолевых клеток и менее токсичных для нормального гемопоэза.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовили А.Ю. Зарицкий и Э.Г. Ломаия

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Терапия иматинибом — ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы кардинально изменила прогноз больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), особенно в хронической фазе болезни. В докладах обсуждались результаты терапии иматинибом в качестве первой линии, представленные исследовательской группой IRIS. В данном исследовании полный цитогенетический ответ (ПЦО) к 12 и 60 мес терапии был достигнут у 69 и 87% больных соответственно. Частота достижения большого (БМО) и полного (ПМО) молекулярных ответов также увеличивалась с годами.

К 60 мес терапии вероятность трансформации в фазы акселерации и бластного криза составила всего 7%, при этом ежегодная вероятность прогрессии не превышала 3% и снижалась с годами. Было показано, что темп редукции лейкоэмических клеток существенно влияет на эффективность терапии иматинибом и прогноз ХМЛ. Так, риск прогрессии в фазе акселерации и бластного криза составил 7% в общей группе и всего 3% у больных, достигших ПЦО до 12 мес терапии иматинибом. Более того, в данной группе пациентов при достижении также и БМО риск прогрессии приближался к 0%. Этот показатель достигал 5% у больных с ПЦО, не получивших БМО к 12 мес лечения иматинибом. Важно также, что наличие БМО к 12 мес терапии повышало вероятность достижения ПМО к 60 мес наблюдения. Этот показатель составил 70% у больных, достигших БМО, и всего 10% у не достигших БМО до 12 мес лечения иматинибом.

Несмотря на высокий эффект иматиниба часть больных даже в ранней хронической фазе или исходно не достигают ПЦО или утрачивают его со временем. Большое внимание в докладах было уделено изучению механизмов резистентности к препарату и их преодолению.

Мутации в гене *BCR-ABL* меняют структуру тирозинкиназы p210^{BCR-ABL}. Изменение конформации белка препятствует доступу иматиниба к его АТФ-карману и, следовательно, снижает активность препарата. Например, замена треонина более крупным и гидрофобным изолейцином при возникновении мутации T315I полностью блокирует доступ препарата к белку. Клинические исследования доказывают абсолютную резистентность больных с данной мутацией к иматинибу. В настоящее время доказано негативное влияние на эффективность терапии иматинибом T315I и других мутаций, возникших в P-лоор участке. Влияние других мутантных генов до конца не установлено. В ряде исследований показано, что увеличение дозы препарата сопровождается достижением ПЦО и БЦО у больных с мутациями, частично резистентными к иматинибу. Установлено, что мутации в гене *BCR-ABL*, как правило, не выявляются у первичных больных и у больных в ранней хронической фазе болезни, поэтому нет необходимости обследовать данную группу пациентов на наличие мутаций до начала терапии иматинибом. Кроме того, выявление мутантного гена *BCR-ABL* в небольшом количестве не обязательно приводит к развитию резистентности к терапии. Так, отмечено транзитное появление резистентных к иматинибу мутаций, в том числе и T315I, у больных со стабильным ПЦО, поэтому оценивать влияние того или иного мутантного белка на терапию иматинибом у конкретного больного рекомендовано с учетом степени его экспрессии и клинической эффективности препарата в динамике.

Известно, что адекватная концентрация препаратов в клетке важна для их эффективности. Показано, что иматиниб имеет дозозависимый эффект. Исходное назначение иматиниба в высоких дозах как у первичных, так и у предлеченных больных повышает частоту ПЦО и БЦО. Кроме того, у большинства больных при отсутствии полностью резистентных к иматинибу мутаций гена *BCR-ABL* после повышения дозы препарата удается получить как ПЦО, так и БМО, поэтому изучению факторов, влияющих на создание адекватной концентрации иматиниба в клетке, было уделено значительное внимание. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что концентрация гливека не зависит от возраста, массы и площади поверхности тела больного. Выявлена четкая связь между уровнем концентрации препарата в плазме и вероятностью достижения ПЦО.

Создание адекватной концентрации иматиниба, возможно, зависит от белков, выступающих в качестве помп, вкачивающих или выкачивающих вещества из клетки.

Так, показано значение hOCT-опосредованного вкачивания препарата внутрь клетки на достижение молекулярного ответа на фоне терапии иматинибом. Низкая активность данного белка снижала вероятность достижения БМО. Увеличение дозы

иматиниба повышало вероятность достижения БМО у больных с низкой, но не с высокой активностью hOCT. Кроме того, вероятно, внутриклеточную концентрацию иматиниба наряду с белком hOCT контролируют и гены семейства множественной лекарственной устойчивости (BCRP, MRP1), активно выкачивающие вещества из клетки. Их гиперэкспрессия выявлена у большинства больных с резистентностью к иматинибу. Высказывается предположение о влиянии некоторых генов семейства множественной лекарственной устойчивости, экспрессирующихся на клетках кишечного эпителия, и на всасывание препарата из кишечника. Клинические данные, подтверждающие данный феномен, пока не получены.

Своевременное определение резистентности к терапии и ее механизмов крайне важно для определения тактики ведения данных пациентов: при выявлении чувствительных к иматинибу мутаций и/или сниженной экспрессии гена hOCT получение ПЦО и БМО возможно с увеличением дозы препарата. Появление высокоэффективных препаратов второй генерации ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы (нилотиниб, дасатиниб), экспериментальных препаратов, ингибирующих BCR-ABL-независимые сигнальные пути, ставит врача в еще более сложное положение при решении вопроса о проведении аллотрансплантации стволовых клеток (алло-ТСК) у резистентного к иматинибу пациента.

В исследовании немецкой группы по изучению ХМЛ 8- и 10-летняя общая выживаемость не различалась у больных, получивших аллоТСК в ранней хронической фазе (62 и 53%) и получивших консервативную терапию (препараты интерферона или иматиниб; 73 и 52%). Более того, у больных с низким риском прогрессии ХМЛ 8-летняя общая выживаемость на фоне лекарственной терапии была достоверно выше, чем после алло-ТСК (85 и 68%). Несмотря на совершенствование сопроводительной терапии, а также новых режимов кондиционирования, снижающих риск алло-ТСК, данный метод лечения является потенциально фатальным даже для больных с низким риском по шкале A. Gratwohl. Хотя частота достижения ПМО в этой группе пациентов выше, алло-ТСК все же не может гарантировать от рецидивов ХМЛ. С другой стороны, показано, что как иматиниб, так и новые поколения ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы, вероятно, не влияют на стволовые клетки и, следовательно, не лечат больного. При сохранении даже минимального пула лейкоэмических клеток сохраняется опасность быстрой прогрессии болезни в терминальную фазу — фазу бластного криза. Однако наблюдения показывают, что риск прогрессии крайне низок у больных с ПМО и БМО и не увеличивается с годами. Кроме того, начало терапии иматинибом в ранней хронической фазе снижает вероятность мутагенеза и появления как клональной эволюции, так и мутантного, резистентного к иматинибу, клона клеток. Эти аргументы, а также уже полученные данные о существенно более высокой 2-летней общей выживаемости на фоне терапии nilотинибом по сравнению с алло-ТСК, у больных, резистентных к иматинибу, должны приниматься во внимание для определения тактики ведения пациента в хронической фазе. Проведенный в зале опрос как до, так и после дискуссии между Н. Kantarjian (за консервативную терапию) и А. Gratwohl (за алло-ТСК) о тактике ведения больных, резистентных к иматинибу, показал, что большинство гематологов из разных стран мира предпочитают консервативное ведение больных в эру иматиниба и появления большого количества новых препаратов.

Один из этих препаратов — nilотиниб — показал высокую эффективность у больных в хронической фазе болезни, резистентных к иматинибу. У 74 и 34% пациентов данной группы были достигнуты полный гематологический ответ и ПЦО соответственно. Эффективность препарата, как и ожидалось, была существенно выше у пациентов с вновь диагностированным ХМЛ. Так, к 3, 6 и 9 мес терапии nilотинибом частота ПЦО составила 93, 100 и 100%, а частота БМО к 9 мес лечения достигла 45%. Эти показатели бы-

ли достоверно выше по сравнению с таковыми у больных, получавших терапию иматинибом в суточной дозе 400 и 800 мг. Кроме того, более высокая эффективность nilотиниба сочеталась и с более низкой токсичностью по сравнению с таковой иматиниба.

Высокая эффективность у больных ХМЛ продемонстрирована при терапии и другим новым ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы — дасатинибом. При сравнении высоких доз иматиниба и дасатиниба у больных, резистентных к стандартной дозе иматиниба, была показана преимущественная эффективность дасатиниба в этой группе пациентов. Очень высокую активность препарат показал и у пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе. Хотя сравнительная оценка эффективности nilотиниба и дасатиниба не проводилась, по-видимому, эти препараты одинаково эффективны как у резистентных к иматинибу, так и у первичных больных. Выбор в качестве второй линии терапии, вероятно, должен быть сделан в зависимости от профиля токсичности и ее частоты, которые требуют дальнейшего изучения.

В клинических исследованиях подтверждают свою эффективность в качестве второй или третьей линии терапии большое количество новых препаратов — LBH589, ингибитор аврокиназы MK0457, SKY-606, ингибитор m-TOR everolimus.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовила Т.Е. Бялик

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На конгрессе ЕНА вопросы, касающиеся хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), рассматривались с трех позиций:

- современные подходы к терапии;
- прогностические факторы;
- новые препараты для лечения ХЛЛ.

Современные подходы к терапии. Наиболее важным вопросом был стандарт первой линии терапии. Были доложены данные рандомизированного исследования английской группы CLL4. В этом исследовании проводилось сравнение трех режимов терапии у первичных больных: флударабина в монорежиме, флударабина в комбинации с циклофосфаном и лейкерана. Непосредственная эффективность и отдаленные результаты были значительно выше при применении флударабина с циклофосфаном: общая эффективность составила 94%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость — 33%. При монотерапии флударабином эффективность была 80% и 5-летняя выживаемость 14%, а при назначении лейкерана — 72 и 9% соответственно. Сходные данные были получены и Германской группой по изучению ХЛЛ (GCLLSG). Комбинация флударабина с циклофосфаном демонстрирует большую эффективность, чем монотерапия флударабином, составляющую 94 и 83% соответственно. Бессобытийная выживаемость также была выше при комбинативном режиме, но не было различий в общей выживаемости за период наблюдения 22 мес. Американское исследование III фазы сравнения флударабина и комбинации флударабина с циклофосфаном также показывает преимущества комбинации: общая эффективность составила 74,3 против 59,5% (флударабин), а безрецидивная выживаемость — 31,6 и 19,2 мес соответственно. Таким образом, флударабинсодержащие режимы, в частности комбинация с циклофосфаном, являются стандартом первой линии терапии для больных, нуждающихся в терапии и имеющих хороший соматический статус. При отсутствии неблагоприятных факторов и плохом соматическом состоянии пациентам предпочтительнее назначить лейкеран, но при наличии неблагоприятных факторов даже этой категории больных рекомендовано назначать флударабин. Наличие неблагоприятных хромосомных aberrаций, таких как 17p- и 11q-, предвещает рефрактерность к флударабину, и в этих случаях в качестве терапии первой линии целесообразно назначение кэмпаса.

Большое внимание уделялось возможности эрадикации минимальной остаточной болезни. Достижение молекулярной

ремиссии существенно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

Широко обсуждалось применение кэмпаса для консолидирующего лечения после окончания химиотерапии. В исследовании кэмпаса немецкой кооперированной группой (GCLLSG) как консолидирующего режима показано увеличение безрецидивной выживаемости до 24,7 против 17,8 мес в тех случаях, когда консолидация не проводилась. В исследовании английских ученых при применении консолидирующей терапии и достижения молекулярной ремиссии медиана общей выживаемости составила 79 и 30 мес при отсутствии молекулярной ремиссии.

Прогностические факторы. В настоящее время выделяют ряд биологических и молекулярно-генетических маркеров, наличие которых отрицательно сказывается на непосредственной эффективности и отдаленных результатах. Исследования, проведенные в последние годы, доказывают прогностическое значение следующих маркеров: экспрессия на лимфоцитах антигена CD38, наличие хромосомных аномалий (17p- и 11q-), отсутствие мутаций генов варибельных регионов иммуноглобулинов, экспрессия ZAP70.

На сегодняшний день наиболее важным прогностическим фактором, влияющим на выбор терапии, является наличие определенных цитогенетических aberrаций (17p- и 11q-), поэтому исследование хромосомных aberrаций методом FISH необходимо включать в план стандартного обследования больных ХЛЛ.

Неблагоприятная роль экспрессии CD38 известна давно и доказана большим количеством исследований. В настоящее время определение CD38 входит в стандартный план иммунологического исследования пациента с ХЛЛ.

Исследование мутационного статуса имеет очень важное прогностическое значение, но его использование в рутинной практике крайне затруднительно. ZAP70 вначале рассматривался как суррогатный маркер мутационного статуса, но дальнейшие исследования показали отсутствие корреляции между двумя факторами в 30% случаев. Прогностическое значение ZAP70 тем не менее исследовано во многих работах, но нуждается в более тщательной проверке для стандартного использования.

Такие маркеры как липопротеинлипаза, цитизиндезаминаза также рассматривались в качестве суррогатных маркеров мутационного статуса, но нет достаточного количества больших клинических исследований, доказывающих их прогностическое значение. Это маркеры, представляющие потенциальный интерес.

Новые препараты для лечения ХЛЛ. Леналидомид — синтетический аналог талидомида. Оба препарата с успехом применяются при множественной миеломе. При использовании препарата в качестве монотерапии для лечения рефрактерных форм и рецидивов ХЛЛ общий эффект составил 47%, из них полных ремиссий было 9%. Флавопиридол, используемый в монорежиме, оказался менее эффективным. При применении препарата у 42 больных, рефрактерных к предшествующей терапии, общий эффект составил 45%, полных ремиссий констатировано не было; препарат оказался неэффективным у пациентов с неблагоприятными хромосомными аномалиями (17p- и 11q-).

Были представлены предварительные результаты исследования II фазы нового моноклонального антитела против антигена CD23 — люмиксимаба. Эффективность препарата изучалась посредством сравнения двух режимов терапии: РФЦ (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан) и РФЦЛ (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан и люмиксимаб). Режим РФЦЛ имел две ветви: в одной доза люмиксимаба составляла 375 мг/м², в другой — 500 мг/м². Общая эффективность режимов РФЦ и РФЦЛ оказалась примерно одинаковой и составила 71 и 73% соответственно, но при добавлении люмиксимаба увеличилось количество полных ремиссий — 52 против 25%. Эффективность оказалась выше в обеих схемах с добавлением люмиксимаба. Отдаленные результаты не сообщались, так как исследование еще продолжается.

Проводится II/III фаза клинических испытаний бендамустина — препарата из группы алкилирующих агентов. При использовании в монорежиме общая эффективность составила 75%, в том числе 30% полных ремиссий. В настоящее время начата III фаза клинических испытаний, где бендамустин в комбинации с ритуксимабом сравнивается с режимом РФЦ у первичных больных ХЛЛ. Также проводится I/II фаза клинических испытаний нового препарата из группы пуриновых аналогов — флорезина. Результаты еще не получены.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовил Ю.М. Кучма

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

Образовательная программа XII конгресса ЕНА по множественной миеломе (ММ) включала 3 лекции.

Лекция «Достижения в биологии миеломы: базис для новой терапии» была прочитана Nikhil C. Munshi (Онкологический институт Dana-Farber, Бостон, США). Несмотря на достижения в обычной и высокодозной химиотерапии, ММ остается неизлечимой. Современные биологически обоснованные подходы к лечению исходят из целенаправленного воздействия на клетки ММ и ее костномозговое микроокружение. Изучены изменения генов и их экспрессии, которые характеризуют клетки ММ. Разработаны системы *in vitro* и животные модели *in vivo* для изучения роста, выживания и механизмов резистентности к препаратам, свойственные клеткам ММ. Эти системы моделирования стимулировали развитие перспективных методов лечения, включающих талидомид и его более мощный аналог леналидомид, а также ингибитор протеасом бортезомиб. Идентификация новых мишеней и разработка новых агентов теперь основаны на дальнейшем понимании геномных изменений при ММ и роли костномозгового микроокружения в ее развитии. Цитогенетические отклонения при ММ могут включать числовые нарушения (<30%) или кариотипы с транслокациями, вовлекающими ген иммуноглобулинов. Характерными являются транслокации, вовлекающие хромосому 14q32. У трети пациентов транслокации вовлекают хромосомный локус 11q13 (локализация циклина D1), приводят к гиперэкспрессии циклина D1 или косвенно, через другие транскрипционные факторы, к гиперэкспрессии циклинов D2 и D3. Активированные гены циклинов D могут побуждать плазматические клетки отвечать на пролиферативные стимулы, а также вызывать дальнейшие изменения генома, поэтому циклин D стал важной целью для прогностической классификации и терапии при ММ. Другим онкогеном, регуляция которого нарушается транслокацией t(4; 14), является ген рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3). Гиперэкспрессия FGFR3 вызывает пролиферацию клеток ММ и предотвращает апоптоз. FGFR3 стал центром интенсивного терапевтического интереса. Менее часто транслокации 14q32 сопутствуют транслокации 8q24 (c-myc), 18q21 (bcl-2), 11q23 (MLL-1), 16q23 (c-maf) и 6p25 (IRF) — все с потенциальным терапевтическим интересом. Клинические исследования показали, что больные ММ с транслокациями t(4; 14) и t(14; 16) или делециями хромосом 13 и 17р имеют плохой прогноз при обычной или высокодозной терапии. Однако исследования, в которых использовали бортезомиб и леналидомид, продемонстрировали способность этих препаратов преодолевать неблагоприятное воздействие данных генетических факторов. Генетические исследования показали, что профиль экспрессии моноклональной гамматии неопределенного значения (MGUS) и ММ подобен, но отличается от такового нормальных плазматических клеток. Определены изменения, связанные с прогрессией нормальных плазматических клеток к MGUS и затем к ММ. Профиль экспрессии генов также идентифицировал новые терапевтические цели на поверхности клетки для разработки моноклональных антител, внутриклеточные цели для разработки низкомолекулярных ингибиторов и цели

для иммунотерапии. Профиль экспрессии генов до и после терапевтического вмешательства учитывается для идентификации генного участка экспрессии, который может отвечать за резистентность к терапии. Предполагается, что профиль экспрессии генов и белков индивидуальных образцов опухоли пациента позволит выбрать наиболее эффективные агенты для терапии. Эти результаты, вероятно, проложат путь для индивидуализированной терапии на основе профиля экспрессии генов в будущем.

Вторую лекцию «Множественная миелома: диагноз, стадирование и критерии ответа» прочитал Joan Blade (Институт гематологии и онкологии, Барселона). Критерии классификации и диагностики моноклональных гаммапатий и ММ были пересмотрены Международной рабочей группой по миеломе (Br J Haematol 2003;121:749—57).

Классификация и диагноз

MGUS характеризуется содержанием сывороточного М-протеина ниже 30 г/л и менее 10% плазматических клеток в костном мозге без явных В-клеточных лимфопролиферативных расстройств и каких-либо симптомов, органных или тканевых повреждений, относящихся к моноклональной гаммапатии. Когда моноклональный белок и количество плазматических клеток костного мозга соответствуют MGUS, но пациент имеет нефротический синдром, застойную сердечную недостаточность, периферическую нейропатию, ортостатическую гипотонию или массивную гепатомегалию, наиболее вероятным диагнозом является первичный системный амилоидоз, являющийся результатом отложения амилоидогенных легких цепей в тканях и органах. У пациента с общими симптомами, литическими костными очагами, маленьким М-пиком и менее чем 10% плазматических клеток в костном мозге наиболее вероятный диагноз — метастатическая карцинома с сопутствующей MGUS.

Тлеющая ММ. Термин был определен Kyle и Greipp как присутствие сывороточного М-протеина выше 30 г/л и количество плазматических клеток костного мозга 10% или больше при отсутствии литических повреждений костей или клинических проявлений моноклональной гаммапатии. Международная рабочая группа по миеломе полагает, что термин «бессимптомная миелома» может быть более соответствующим, чем «тлеющая ММ». Этот термин был определен как содержание М-белка 30 г/л или выше и/или количество плазматических клеток костного мозга 10% или более при отсутствии симптомов и органных или тканевых повреждений, связанных с моноклональной гаммапатией. Приблизительно 10% пациентов с диагнозом ММ имеют тлеющую болезнь. Эта ситуация клинически и биологически очень близка к MGUS, однако масса плазматических клеток намного выше, и у всех пациентов в конечном счете развивается симптоматическая ММ.

Симптоматическая ММ. Диагноз требует присутствия М-протеина в сыворотке и/или моче, увеличения количества плазматических клеток в костном мозге или наличия плазмцитомы и связанного с ней повреждения органа или ткани (включая повреждения костей). Общими симптомами являются слабость и утомляемость, обусловленные анемией, и боли в костях из-за вовлечения скелета. Некоторые пациенты могут не иметь общих симптомов, но имеют повреждение органа или ткани: гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию, вовлечение скелета, которые обозначаются аббревиатурой CRAB (calcium, renal insufficiency, anemia, bone lesions). Клиническая картина может также включать гипервязкость (редко), амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (несколько эпизодов за 12 мес), экстрамедуллярные плазмцитомы. Важно, что в критерии диагноза симптоматической ММ не был включен уровень М-протеина сыворотки или мочи. Приблизительно 40% пациентов с симптоматической ММ имеют содержание сывороточного М-белка ниже 30 г/л и 3% имеют несекретирующую ММ. Кроме того, никакое минимальное число плазматических

клеток костного мозга не требуется, так как приблизительно 5% пациентов с симптоматической ММ имеют менее 10% плазматических клеток в костном мозге. Фактически самый важный критерий болезни, требующей цитостатической терапии, — наличие органного или тканевого повреждения, проявляющегося клиническими признаками, упомянутыми выше.

Несекретирующая миелома. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче при негативной иммунофиксации, имеется костно-мозговой клональный плазмцитоз 10% или более или плазмцитомы и связанное с ней повреждение органа или ткани (включая повреждения костей).

Солитарная плазмцитомы кости. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче, одиночный очаг костной деструкции, обусловленный плазматическими клетками, отсутствие их в других участках костного мозга, нет связанных с миеломой других повреждений органов или тканей.

Экстремедуллярная плазмцитомы. Нет М-протеина в сыворотке и/или моче, экстрамедуллярная опухоль из клональных плазматических клеток, нормальные данные исследования скелета, нет связанных с миеломой других повреждений органов или тканей.

Плазмноклеточный лейкоз — агрессивный вариант ММ, определяемый абсолютным числом плазматических клеток в периферической крови $2 \times 10^9/\text{л}$ и более 20% при дифференциальном подсчете лейкоцитов. Плазмноклеточный лейкоз классифицируется как первичный, когда он обнаруживается в лейкоцитарной фазе (60% случаев), или как вторичный, когда он является результатом трансформации предварительно распознанной ММ.

Прогностические факторы и стадирующие системы

Медиана выживаемости пациентов с ММ составляет приблизительно 3 года, однако некоторые пациенты умирают в течение первых нескольких месяцев после постановки диагноза, а другие живут более пяти и даже 10 лет. Эта изменчивость в выживаемости зависит от прогностических факторов, связанных с особенностями и хозяина и опухоли.

Факторы хозяина. Возраст и соматический статус (СС) на момент диагноза. Пациенты с СС более 2 имеют значительно худшую выживаемость по сравнению с теми, у которых он 2 и ниже.

Факторы, связанные со злокачественным клоном. Проллиферативный статус плазматических клеток, измеренный индексом метки или проточной цитометрией, — один из самых надежных прогностических индикаторов у пациентов с ММ. Большое значение имеют плазмобластная морфология клеток и цитогенетический статус. Пациенты с гипердипloidностью имеют хороший прогноз в отличие от таковых с гиподипloidностью. Цитогенетически плохими прогностическими чертами являются транслокации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов t(4; 14) и t(14; 16), удлинение хромосомы 1. Гиперэкспрессия 1q генов, так же как гипоэкспрессия генов 1p, — плохой прогностический признак. Высокая экспрессия гена *CKS1B*, расположенного на 1q21, — маркер очень короткой продолжительности жизни. Вместе с другими цитогенетическими отклонениями, исключая t(11; 14), она определяет плохой прогноз даже у пациентов, подвергающихся тандемной аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК).

Прогностические факторы, ассоциированные с массой плазматических клеток и осложнениями болезни. Самый важный прогностический маркер — β_2 -микроглобулин. Его уровень в сыворотке связан и с массой плазматических клеток, и с фильтрационной функцией почек. Его ценность была воспроизведена во многих исследованиях, и этот критерий был успешно включен во многие стадирующие системы. Подчеркнуто, что его измерение полезно только во время постановки диагноза, но не для мониторинга болезни. Важными неблагоприятными прогностическими факторами являются уровень гемоглобина и низкое количество тромбоцитов, присутствие циркулирующих плазматических клеток, почечная недостаточность. Медиана выживаемости пациен-

тов с почечной недостаточностью менее 1 года. Частота обратимости почечной недостаточности от 20 до 60%. Выживаемость пациентов с обратимой почечной недостаточностью подобна выживаемости пациентов с нормальной почечной функцией.

Стадирующие системы для ММ. На протяжении последних 30 лет было разработано множество прогностических систем. С 1975 г. наиболее широко использовалась классификация Durie и Salmon, которая выделяла 3 стадии болезни исходя из оценки опухолевой массы на основании четырех параметров (содержание М-белка, гемоглобин, кальций и степень костной вовлеченности). Каждая стадия подразделялась на А или В в зависимости от почечной функции. Несмотря на широкое использование системы стадирования Durie и Salmon, не было никакого универсального соглашения относительно ее прогностической ценности. Ни одна из других предложенных систем также не была полностью удовлетворительной. В поиске более полезной и воспроизводимой прогностической классификации Международная рабочая группа по миеломе разработала Международную систему стадирования (ISS), полученную в результате обследования более 11 000 пациентов. ISS основана на уровне сывороточного β_2 -микроглобулина и альбумина. Она определяет 3 группы риска с медианой выживаемости 62, 44 и 29 мес соответственно. Важно, что эта классификация была воспроизведена во всех возрастных группах, у пациентов различного географического происхождения и у больных как леченных стандартной терапией, так и подвергнутых АТСК.

Ответ на терапию как прогностический фактор

Перед введением новых препаратов немногие пациенты, получавшие обычную химиотерапию, достигали полной ремиссии (ПР), и корреляция между степенью ответа опухоли и выживанием была предметом дебатов. После высокодозной терапии с поддержкой стволовыми клетками от 35 до 50% пациентов достигают ПР. Показана корреляция между степенью ответа и выживаемостью после указанной терапии.

Критерии ответа

Критерии первого ответа. Критерии ответа были изначально разработаны Целевой группой по хронической лейкемии и миеломе (CLMTF) в 1968 г. и пересмотрены той же группой в 1973 г. Главным параметром ответа было как минимум 50% снижение содержания парапротеина. В 1972 г. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) определила частичный ответ как уменьшение по крайней мере на 75% содержания парапротеина сыворотки и/или уменьшение по крайней мере на 90% экскреции с мочой белка легких цепей, сохраняющееся в течение не менее двух месяцев. CLMTF или критерии SWOG использовались в большинстве клинических исследований. Исключением в использовании вышеупомянутых критериев были исследования Medical Research Council Myelomatosis, в которых ответ был оценен как доля пациентов, достигающих фазы плато. Фаза плато состоит из периода стабильности после химиотерапии, в которой прогрессии опухоли не происходит, несмотря на персистенцию измеримой болезни. Минимальный период стабильности, требуемый для определения плато, был 3 мес. Так как ПР редко наблюдались на обычной химиотерапии, ни CLMTF, ни критерии ответа SWOG не включали определение ПР. Не было никаких определений прогрессии болезни или рецидива.

ЕВМТ, ИВМТ и АВМТ критерии ответа, рецидива и прогрессии. С введением высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток М-протеин исчезает у существенного числа пациентов, что связано со значительным увеличением выживаемости. В этом контексте ЕВМТ разработаны новые критерии, определяющие ПР — отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче при отсутствии увеличения плазматических клеток в костном мозге; частичную ремиссию (ЧР), минимальный ответ (МО), критерии рецидива (появление М-белка у пациентов, которые достигли ПР)

и прогрессии от ЧР или МО. Любой тип ответа должен продолжаться не менее шести недель.

Международные стандартизованные критерии ответа для ММ. Международная рабочая группа по миеломе расширила критерии ЕВМТ и добавила категории строгой ПР и очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР). Кроме того, измерение сывороточных свободных легких цепей было включено для определения строгой ПР и для оценки ответа у пациентов с несекретирующей или олигосекретирующей ММ. Все категории ответа требуют двух последовательных оценок в любое время. В дополнение в качестве критических точек предложено использовать время до события, продолжительность ответа, клинический рецидив и время до альтернативного лечения.

Третья лекция «Новые лечебные подходы при множественной миеломе» была представлена Antonio Palumbo и соавт. из Италии.

Новые режимы индукции для молодых пациентов, кандидатов на АТСК

У пациентов моложе 65 лет мелфалан 200 мг/м² с поддержкой АТСК является терапией выбора. В рандомизированном исследовании тандемная АТСК увеличила частоту ПР, безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с этими показателями при единственной трансплантации. Эти результаты были особенно очевидны среди пациентов, которые не имели ОХЧР после первой трансплантации. 7-летняя ОВ была 11% в группе с единственной пересадкой и 43% в группе с двойной пересадкой. АТСК обычно предшествует химиотерапии с использованием режимов, уменьшающих опухолевую массу. Высокие дозы дексаметазона или винкристин+доксорубин+дексаметазон (VAD) были наиболее часто используемыми режимами индукции. Талидомид, леналидомид и бортезомиб использовались в комбинации с дексаметазоном как индукционное лечение для пациентов, ранее не получавших лечения. Включение талидомида в АТСК привело к более высокой частоте ПР (62 против 43%) и лучшей 5-летней БРВ (56 против 44%) по сравнению с высокодозной терапией без талидомида. Однако 5-летняя ОВ была одинаковой в обеих группах. Сообщается о более высокой частоте тромбозов (30 против 17%) и периферической нейропатии (27 против 17%) в группе получавших талидомид. Комбинация леналидомид+дексаметазон была оценена у 34 пациентов. Частота ответа была 91%, включая ПР плюс ОХЧР у 56%. 2-летняя БРВ была 83% в группе АТСК и 59% в группе, где использовали только леналидомид+дексаметазон. В рандомизированном исследовании комбинация бортезомиб+дексаметазон была сопоставлена с VAD как режим индукции перед АТСК. Комбинация бортезомиб+дексаметазон значительно увеличила как ЧР (82 против 67%), так и ОХЧР плюс ПР (43 против 26%). В группе бортезомиб+дексаметазон 78% пациентов не нуждались во второй АТСК.

Новые подходы в поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия показала удлинение ответа и БРВ у пациентов, которые получили индукционное лечение. Однако роль поддерживающего лечения остается спорной при миеломе. После обычной или высокодозной терапии поддержка α -интерфероном улучшила результаты. У пациентов, которые отвечали на обычную химиотерапию, поддерживающая терапия преднизолом 50 мг через день значительно улучшила и БРВ и ОВ по сравнению с таковой получавших преднизон 10 мг через день. В рандомизированном исследовании, проводимом французской группой, пациенты моложе 65 лет были рандомизированы на группы без поддержки, с поддержкой памидрона-том или комбинацией памидронат + талидомид. Было достигнуто значительное увеличение 3-летней БРВ и 4-летней ОВ пациентов, которые получали талидомид. Частота тромбозов в группах значительно не различалась. Позже в рандомизированном исследовании сравнили комбинацию талидомид+преднизон с преднизолом в монорежиме как терапию

поддержки после АТСК. 1-летняя БРВ была 91 против 69% и 2-летняя ОВ — 90 против 81% соответственно.

Новые режимы индукции для пожилых пациентов

Режим МР считается стандартом лечения для пожилых пациентов. В рандомизированном исследовании были оценены 4 режима лечения: МР, мелфалан и дексаметазон (МД), высокие дозы дексаметазона и высокие дозы дексаметазона плюс α -интерферон. Частота ЧР была существенно выше среди пациентов, получавших МД. Медиана БРВ была 21 и 23 мес после МР и МД, но только 12 и 15 мес после дексаметазона и дексаметазона с α -интерфероном соответственно. Не было различий в ОВ между этими четырьмя группами. Эти данные ясно показывают, что мелфалан должен быть включен в режим индукции для пожилых пациентов, которым не предполагается АТСК. У пациентов старше 65 лет мелфалан 200 мг/м², сопровождаемый АТСК, слишком токсичен, в то время как промежуточная доза мелфалана (100—140 мг/м²) кажется более подходящей. Недавно к режиму МР был добавлен талидомид (МРТ). В итальянском рандомизированном исследовании пероральный МРТ сравнивался с МР у пациентов в возрасте 60—85 лет. Частота ЧР была 76% у пациентов в группе МРТ и 47,6% в группе МР. Частота ПР составила 27,9 и 7,2%, 2-летняя БРВ — 54 и 27%, 3-летняя ОВ — 80 и 64% соответственно. Однако режим МРТ был связан с более высоким риском неврологической токсичности III—IV степени по сравнению с режимом МР (10 против 1%), инфекций (10 против 2%), сердечной токсичности (7 против 4%) и тромбозов (12 против 2%). Аналогичные данные получены во французском исследовании III фазы. Эти данные поддерживают использование МРТ как стандарта лечения у пожилых пациентов с вновь диагностированной миеломой. Поскольку комбинация талидомида с химиотерапией увеличивает риск венозных тромбозов, который особенно высок в первые 4—6 мес терапии, рекомендуется антитромботическая профилактика. Предпочтение отдается гепарину с низкой молекулярной массой, терапевтическим дозам варфарина или аспирина ежедневно. Леналидомид является привлекательной альтернативой талидомиду. Безопасность и эффективность мелфалана в сочетании с преднизолоном и леналидомидом были оценены в I/II фазах исследования у пожилых пациентов с впервые диагностированной миеломой. В максимальной допустимой дозе (леналидомид 10 мг + мелфалан 0,18 мг/кг) 85% пациентов достигли по крайней мере ЧР и 23,8% — ПР. Предварительные результаты показали, что БРВ пациентов с делецией хромосомы 13 или транслокацией (4; 14) незначительно отличалась от таковой у больных, не имеющих таких отклонений.

Ингибитор протеасом бортезомиб увеличил химиочувствительность и преодолел резистентность в доклинических и клинических исследованиях. Использование бортезомиба представляется рациональным подходом в комбинированных режимах, включающих кортикостероиды и химиотерапевтические агенты. Испанская кооперативная группа провела большое исследование I/II фазы бортезомиба, мелфалана и преднизона (VMP). Комбинация продемонстрировала обнадеживающие результаты: частота ремиссий была 89%, включая 32% ПР. Бортезомиб может вызвать проходящую тромбоцитопению и периферическую нейропатию, а также увеличить частоту инфекций, особенно реактивацию *herpes zoster*, поэтому профилактическое антивирусное лечение настоятельно рекомендуется.

Новые комбинации «терапии спасения»

Большинство комбинированных подходов были изучены у пациентов с рецидивирующей — рефрактерной миеломой. Комбинация талидомид+дексаметазон индуцировала ЧР в 41—55% случаев, 1-годичная БРВ была около 50%. Комбинация талидомида с химиотерапией увеличила частоту ответа. Талидомид, дексаметазон и пегилированный липосомальный доксорубин индуцировали ПР у 26% больных; 22-месячная БРВ составила 50%. Леналидомид также комбинировался со стерои-

дами и химиотерапией. В двух независимых рандомизированных исследованиях III фазы комбинация леналидомид+дексаметазон значительно увеличила частоту ЧР (59 и 58%) по сравнению с дексаметазоном в монорежиме (21 и 22%). 1-годичная БРВ и ОВ также были значительно лучше в группах, получавших леналидомид+дексаметазон. Такие же результаты получены у пациентов старше 65 лет и у тех, кто получил предшествующее лечение талидомидом. Высокий уровень ответа также наблюдался при комбинации перорального леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона. Бортезомиб эффективно используется в монорежиме или в комбинации со стероидами или химиотерапией для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной миеломой. Jagannath и соавт. проанализировали воздействие хромосомных отклонений на частоту ответа и выживаемость после лечения бортезомибом. Анализ согласованных пар продемонстрировал, что бортезомиб преодолевает отрицательное воздействие делеции хромосомы 13 как независимого фактора прогноза. Ответ и выживаемость у пациентов с делецией хромосомы 13 или без, леченных бортезомибом, оказались сопоставимыми. Комбинация бортезомиб+доксорубин была сопоставима с бортезомибом в монорежиме. Другая комбинация, бортезомиб+циклофосфамид+преднизолон, оказалась очень эффективной с высокой частотой ремиссий (93%, включая 43% ПР).

Заключение

Высокие дозы мелфалана и АТСК у молодых пациентов и пероральный МР у пожилых являются стандартом начальной терапии ММ. Выживаемость после АТСК зависит от достижения ПР или ОХЧР. У молодых пациентов комбинации, включающие талидомид или леналидомид или бортезомиб с дексаметазоном или доксорубином, значительно увеличивают частоту пре-трансплантационной ПР. Эти комбинации могут в дальнейшем увеличить частоту ПР, достигнутую после пересадки. Комбинация талидомида и дексаметазона рекомендуется в качестве индукционного лечения у молодых пациентов. Дальнейшие рандомизированные проспективные исследования необходимы, чтобы окончательно оценить роль комбинации бортезомиба и леналидомида и их воздействие на продолжительность ремиссии у ранее не леченных пациентов. На основании результатов французского рандомизированного исследования талидомид может быть предложен как оптимальное поддерживающее лечение после АТСК. У пожилых пациентов комбинация МРТ показала достижение более быстрого и более высокого уровня ответа и, что наиболее существенно, улучшение БРВ по сравнению с обычным режимом МР в двух независимых рандомизированных исследованиях. Режим МРТ теперь рекомендуется как новый стандарт лечения для пожилых и для пациентов, которые не являются кандидатами на АТСК. Приведет ли последовательное лечение препаратами в монорежиме к увеличению выживаемости с меньшей токсичностью по сравнению с более сложным комбинированным режимом, назначаемым с момента диагноза, остается неясным. Если комбинированный подход превосходит терапию в монорежиме, его нужно использовать в качестве терапии первой линии, что может увеличить шанс достижения длительной ремиссии. Комбинации бортезомиб+дексаметазон, бортезомиб+доксорубин и леналидомид+дексаметазон в настоящее время рекомендуются для лечения пациентов с рецидивом ММ. Выбор данных комбинаций зависит от предыдущего использования этих препаратов и сопутствующих заболеваний, которые могут служить противопоказанием для применения этих препаратов. Цитогенетические отклонения, такие как del 13 или t(4; 14), считаются отрицательными прогностическими факторами. У пациентов с del 13 или t(4; 14), леченных VMP и MPR, БРВ незначительно отличалась от таковой больных, не имеющих таких отклонений. Вполне возможно, что адаптированная с учетом цитогенетических изменений стратегия будет представлять наиболее рациональный молекулярно направленный подход к терапии ММ.