

А.А. Ворошкевич^{1,2}, Т.А. Астрелина², А.С. Самойлов²

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОТЯГОЩЕННОЙ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

Множественная миелома составляет около 10% гематологических злокачественных новообразований. Для диагностики необходимо наличие $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток в пунктате костного мозга или плазмцитомы, подтвержденной биопсией, а также наличие одного или нескольких критериев: CRAB-синдром (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия или литические поражения костей скелета), соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке ≥ 100 (при условии, что вовлеченные СЛЦ составляют ≥ 100 мг/л, а моноклональный белок мочи составляет ≥ 200 мг/24 ч). Наличие del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q21+ или мутации p53 считается множественной миеломой высокого риска. Наличие любых двух факторов высокого риска считается дабл-хит миеломой; три или более факторов высокого риска — трипл-хит миеломой. Несмотря на недавние достижения в области терапии пациентов с множественной миеломой (ММ), группа пациентов с заболеваниями высокого риска продолжает демонстрировать неутешительные результаты стандартной терапии. В данном обзоре представлены особенности лечения пациентов с множественной миеломой, отягощенной неблагоприятными цитогенетическими аномалиями.

Ключевые слова: множественная миелома, цитогенетические аномалии, диагностика, лечение, пациенты

Для цитирования: Ворошкевич А.А., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Особенности лечения пациентов с множественной миеломой, отягощенной неблагоприятными цитогенетическими аномалиями (литературный обзор) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2025. №1. С. 35–41. DOI: 10.33266/2782-6430-2025-1-35-41

А.А. Voroshkevich^{1,2}, T.A. Astrelina², A.S. Samoilov²

Features of Treatment of Patients with Multiple Myeloma, Aggravated by Adverse Cytogenetic Disorders (Literary Review)¹

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Russia²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

Multiple myeloma accounts for about 10% of hematological malignancies. Diagnosis requires the presence of $\geq 10\%$ of clonal plasma cells in bone marrow punctate or plasmocytoma, confirmed by biopsy, as well as the presence of one or more criteria: CRAB syndrome (hypercalcemia, renal failure, anemia or lytic lesions of skeletal bones), the ratio of involved/uninvolved free light chains (SLC) in serum ≥ 100 (when provided that the involved SLC is ≥ 100 mg/l, and the monoclonal protein of urine is ≥ 200 mg/24 h). The presence of del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q21+ or p53 mutation is considered a high-risk multiple myeloma. The presence of any two high-risk factors is considered double-hit myeloma; three or more high-risk factors are triple-hit myeloma. Despite recent advances in the treatment of patients with multiple myeloma (MM), a group of patients with high-risk diseases continues to show disappointing results of standard therapy. This review presents the features of the treatment of patients with multiple myeloma, burdened with adverse cytogenetic abnormalities.

Keywords: multiple myeloma, cytogenetic abnormalities, diagnosis, treatment, patients

For citation: Voroshkevich AA, Astrelina TA, Samoilov AS. Features of Treatment of Patients with Multiple Myeloma, Aggravated by Adverse Cytogenetic Disorders (Literary Review). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2025.1:35-41. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2025-1-35-41

Введение

Множественная миелома (ММ) или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие патологический иммуноглобулин [1]. На сегодняшний день ММ остается неизлечимым, несмотря на достижения современной медицины, включая использование новых веществ, таких как ингибиторы протеасомы, иммуномодули-

рующие препараты и моноклональные антитела. Выживаемость пациентов с ММ сильно варьирует от нескольких месяцев до 10 лет и более. Эта неоднородность связана как с конкретными особенностями самой опухоли, так и с состоянием пациента. Выявление конкретных цитогенетических аномалий, на сегодняшний момент, позволяет определить степень злокачественности опухоли, скорость ее прогрессирования, предположить прогноз для пациента и подобрать оптимальную тактику лечения.

Этиология

Плазматические клетки — это терминально дифференцированные В-клетки, которые играют важную роль в гуморальном иммунном ответе, секретируя антитела [2]. Ошибки в физиологических процессах, могут способствовать злокачественной трансформации, приводящей к различным заболеваниям, называемым плазмноклеточными дискразиями. Клинически наиболее значимым плазмноклеточным заболеванием является множественная миелома, которая является вторым по распространенности гематологическим злокачественным новообразованием и составляет 10% от общего числа злокачественных новообразований [2].

Патогенез

Как и все иммунные клетки, В-клетки происходят из гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга. ГСК могут последовательно дифференцироваться в мультипотентные предшественники, лимфоидные предшественники и в конечном итоге в зрелые В-клетки. В-предшественники, находясь в костном мозге, начинают процесс рекомбинации V(D)J, в ходе которого случайным образом комбинируются сегменты генов V (вариабельные), D (смешанные) и J (соединительные). Этот процесс создает уникальные гены, кодирующие тяжелую и легкие цепи В-клеточного рецептора (BCR). Поверхностная экспрессия парных тяжелых и легких цепей BCR отмечает стадию, после которой В-клетки могут перейти из костного мозга в периферическую кровь и вторичные лимфоидные ткани, где происходит их дальнейшее созревание [3]. Цитокиновая стимуляция, зависящая от Т-клеток, вызывает комплексную активацию В-клеток в зародышевом центре, что приводит к отбору клеток с более высоким сродством к рецепторам и более длительному иммунитету. Однако этот процесс подвержен геномным ошибкам, которые способствуют онкогенезу. Действительно, текущие данные свидетельствуют о том, что почти всегда образование клеточного субстрата множественной миеломы инициируется мутациями, связанными с Т-клеточно-зависимым иммунным ответом. Активация В-клеток требует BCR-опосредованного эндоцитоза белковых антигенов, которые впоследствии деградируют и эктопически представляются главным

комплексом гистосовместимости класса II (МНС-II) [4]. Когда антигенный пептид, представленный МНС-II на В-клетке, распознается родственным Т-клеточным рецептором, это вызывает стимуляцию Т-клеток и высвобождение Т-клеточных цитокинов, таких как ИЛ-4 [5,6], ИЛ-21 и ИЛ-6 [7], что приводит к мощной активации В-клеток. Имеются данные, что ИЛ-6 не только вызывает активацию В-клеток, но и является мощным стимулятором роста плазматических клеток и миеломы [8]. Этот процесс включает соматические изменения, называемые соматической гипермутацией (SMH) и рекомбинацией с переключением классов (CSR). Соматические мутации тяжелых и легких цепей важны для повышения сродства комплексу антиген-антитело путем изменения области, определяющей комплементарность. Рекомбинации с переключением классов — это процесс, при котором удаляются участки локуса тяжелой цепи антитела, что позволяет получать иммуноглобулины различных изоформ с одинаковой антигенной специфичностью. Оба процесса опосредуются индуцируемой активацией цитидиндезаминазы, которая приводит к разрыву двухцепочечной ДНК [9].

Первичные генетические события при множественной миеломе

Современная классификация множественной миеломы R-ISS (2014 год) учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Таблица 1). [10]

Основные генетические события при множественной миеломе включают гипердиплоидию, аберрации 13 хромосомы (моносомия, делеция 13q) и транслокации, связанные с генами тяжелых цепей иммуноглобулинов: t(11;14), t(12;14) и t(6;14). [11]. Транслокации IgH считаются иницирующими событиями и поэтому называются первичными транслокациями. Они присутствуют у 50% пациентов и в основном затрагивают пять хромосомных локусов, 11q13, 6p21, 4p16, 16q23 и 20q11, которые содержат онкогены CCND1, CCND3, FGFR3/NSD2, MAF и MAFB соответственно (Табл. 2). Данные транслокации являются клональными изменениями (т. е. присутствуют во всех опухолевых клетках) на всех стадиях MGUS или MM и исходят из областей переключения константной цепи IgH, что подразумевает их как ошибки в CSR, которые произошли во время активации В-клеток в зародышевом центре [12].

Гипердиплоидия — другой распространенный тип иницирующего генетического события в злокачественных плазматических клетках, частота встречаемости составляет 45% [13]. Предполагается, что гипердиплоидия возникает во время быстрой пролиферации зародышевого центра, что приводит к ошибкам расхождения хромосом. В отличие от транслокаций IgH, представляет сложность проследить онкогенные эффекты гипердиплоидии из-за анеуплоидии многочисленных хромосом, частота встречаемости которой составляет 40%. Гипердиплоидия почти взаимоисключающа с транслокациями IgH, и гипердиплоидная миелома, как правило, имеет лучший прогноз, чем множественная миелома с

Таблица 1

Современная классификация MM R-ISS [10] Modern classification of MM R-ISS [10]

Стадия R-ISS	Критерий Международной рабочей группы по миеломе (IMWG)
I	Цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS
III	ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

Таблица 2

Наиболее распространенные транслокации с затронутыми генами, частотами и прогностическим эффектом [12]
The most common translocations with affected genes, frequencies and prognostic effect [12]

Транслокации с вовлечением IGH	Вовлеченные гены	Частота встречаемости (%)	Прогностический риск	Медиана ОБ
t (4;14)	FGFR3 MMSET	10-15	высокий	4 года
t(6;14)	CCND3	1-5	стандартный	7-10 лет
t(11;14)	CCND1	14-20	промежуточный	5 лет
t(14;16)	MAF	3-5	высокий	3 года
t(14;20)	MAFB	1-2	высокий	3 года

транслокацией IgH [14-16]. Гипердиплоидия редко приводит к экстрамедуллярным поражениям и плазмноклеточному лейкозу [17].

Вероятность того, что MGUS перерастет в множественную миелому (ММ), составляет примерно один процент в год [11]. Различные генетические аномалии могут способствовать трансформации MGUS в ММ. Основной движущей силой этого процесса является нарушение регуляции онкогенных путей, а не изолированные генные мутации [18].

Тлеющая миелома является промежуточной патологией в спектре плазмноклеточных заболеваний и характеризуется отсутствием симптоматики, обусловленной поражением органов. Риск прогрессирования тлеющей миеломы в активную стадию ММ составляет около 10% в течение первых пяти лет, 3% в течение следующих пяти лет и 1% через 10 лет после постановки диагноза [19].

Это наблюдение привело к гипотезе о том, что существуют два основных механизма прогрессирования миеломы. В модели «статического прогрессирования» злокачественная популяция уже присутствует на стадии тлеющей миеломы, а ММ развивается в результате непрерывной пролиферации этого клона. В модели «спонтанной эволюции» прогрессирование заболевания происходит путем клональной эволюции с приобретением дополнительных транслокаций и других хромосомных аномалий [20].

Вторичные генетические события при множественной миеломе

Недавние исследования позволили получить представление о сложной временной последовательности событий, которая приводит к развитию множественной миеломы, с использованием методов полногеномного секвенирования. Эти исследования показали, что онкогенные точечные мутации возникают на относительно поздних стадиях заболевания, в отличие от более сложных структурных изменений, лежащих в основе патологического процесса. Примерно у половины пациентов с миеломой мутации приводят к нарушению передачи сигналов по пути MAPK/ERK, включая изменения в таких генах, как NRAS, KRAS, BRAF, EGR1 и FGFR3.

Примерно у 15% пациентов имеются генетические изменения в механизмах репарации ДНК, такие как TP53, ATR, ATM и ZFNХ4, которые связаны с

сокращением продолжительности жизни [21]) Кроме того, около 20% пациентов имеют мутации в пути NFkB, влияющие на такие гены, как TRAF3, NFKBIA, BIRC2/3 или CYLD. У пациентов с транслокациями MAF часто наблюдаются изменения в пути PI3K, в то время как мутации в CCND1/2/3, CDK4/6 и RB1 нарушают регуляцию клеточного цикла, что приводит к тяжелому течению заболевания.

Эпигенетические изменения, такие как глобальное гипометилирование ДНК и ген-специфическое гиперметилирование ДНК, имеют решающее значение при переходе от MGUS (моноклональной гаммапатии неопределенного значения) к миеломе [22]. Эти изменения можно наблюдать у подгруппы пациентов с транслокацией, t (4;14), которая приводит к гиперэкспрессии гена MMSET, кодирующего гистонметилтрансферазу, которая действует как репрессор транскрипции и способствует гиперметилированию ДНК.

Заболевание высокого риска, которое встречается в 20–30% всех случаев, не может быть однозначно определено каким-либо одним патогенетическим механизмом. Скорее, оно возникает в результате взаимодействия нескольких генетических нарушений, приводящих к высокой скорости пролиферации, уклонению от апоптоза и резистентности к терапии.

Частично это достигается за счёт сильного нарушения регуляции контрольной точки G1/S, дальнейшей передачи сигналов о пролиферации по путям MYC, RAS-ERK и NF-kB, aberrантной передачи сигналов в нише костного мозга и потери или мутации генов-супрессоров опухолей RB1 и TP53.

Наряду с транслокациями IGH, такими как t (4;14) и t (14;16), которые были связаны с неблагоприятными исходами, увеличение хромосомы 1q21 является еще одним плохим прогностическим маркером [23]. Двухаллельная инактивация гена TP53, происходящая либо вследствие гомозиготной делеции (del[17p]), либо в результате сопутствующей мутации, рассматривается как маркер заболевания, сопряженного с чрезвычайно высоким риском.

На поздних стадиях заболевания некоторые клоны множественной миеломы (ММ) утрачивают зависимость от микроокружения костного мозга и могут свободно циркулировать в кровотоке или проникать в различные органы. Плазмноклеточный

лейкоз традиционно диагностируется при наличии более 20% или более 2×10^9 клональных плазматических клеток в периферической крови [24], в то время как экстрамедуллярное заболевание характеризуется пролиферацией и инфильтрацией клеток ММ в различных экстрамедуллярных органах.

Традиционные модели прогрессирования предполагали линейный процесс, при котором одна опухолевая клетка дает начало клональному потомству, которое накапливает дальнейшие генетические изменения. Хотя этот принцип справедлив для некоторых видов опухолей, таких как множественная миелома, недавние исследования предполагают более сложную эволюционную модель, основанную на дарвиновских принципах естественного отбора.

Эволюционные закономерности становятся особенно очевидными у пациентов, у которых после лечения наблюдается рецидив. Недавнее исследование показало, что у пациентов с рецидивом после достижения полного ответа наблюдалась преимущественно ветвящаяся эволюция, характеризующаяся более высокой мутационной нагрузкой, измененным мутационным профилем, структурными абберациями и двувалентной инактивацией генов-супрессоров опухоли [25]. Напротив, пациенты, у которых наблюдался рецидив после частичного ответа, демонстрировали относительно стабильный мутационный и структурный профиль. Индукционная терапия снижает нагрузку на опухоль и может рассматриваться как точка эволюционного ограничения, которая восстанавливает динамику внутри популяций клонов. Последующая консолидирующая и поддерживающая терапия может быть нацелена на более устойчивые клоны, которые сохраняются после индукции, что приводит к улучшению результатов долгосрочной выживаемости [26].

Мутации в генах, которые, как известно, способствуют прогрессированию миеломы, таких как KRAS, изменение числа сегментарных копий и инактивация генов-супрессоров опухоли, таких как TP53, способствуют прогрессированию заболевания в результате клональной эволюции. Как эти мутации, так и сама эволюция ветвления были связаны с неблагоприятным прогнозом [27].

Несколько исследований продемонстрировали, что клетки врожденного и адаптивного иммунитета способны контролировать рост MGUS/MM.

Клетки ММ могут избегать иммунологического контроля, вызывая иммунную толерантность Т-клеток. Потеря эффекторной функции Т-клеток, NK-клеток и NKT-клеток связана с прогрессированием ММ.

Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки пациентов с ММ отличаются от здоровых клеток своим набором молекул-коррецепторов Т-клеточных рецепторов и демонстрируют повышенную экспрессию PD-1. На поверхности клеток множественной миеломы (ММ) наблюдается повышенная экспрессия PD-L1, что способствует формированию иммунной толерантности к ММ [28].

Хотя PD-L1 экспрессируется на клетках ММ, использование одного препарата для блокирования

PD-1 не приводит к эффективным результатам при лечении ММ. Также не дают желаемого эффекта и комбинированные схемы с применением ингибиторов контрольных точек, особенно в сочетании с имидами, учитывая их высокую токсичность [29].

Превращению предопухолевого клона в симптоматическое заболевание способствует ряд сложных процессов, включая соматические мутации в различных онкогенных путях, изменения в генах-супрессорах опухолей, эпигенетические модификации и создание благоприятной микросреды в костном мозге.

Лечение пациентов

Возможные опции лечения пациентов с множественной миеломой, осложненной цитогенетическими аномалиями, не кандидатов на аутоТГСК в первой линии терапии

В рандомизированном исследовании 2 фазы SWOG-1211 добавление элутумаба к индукции и поддерживающей терапии RVd не увеличивало выживаемость без прогрессии у пациентов-не кандидатов на ТГСК, у которых выявлена одна или несколько прогностически значимых транслокаций (t(14;16), t(14;20), del(17p)) [30].

Согласно данным рандомизированного исследования второй и третьей фазы SWOG S0777 добавление бортезомиба к индукции и поддерживающей терапии RD значительно увеличивало медиану безрецидивной выживаемости у пациентов-не кандидатов на ТГСК, у которых выявлена одна или несколько прогностически значимых транслокаций (t(14;16), t(14;20), del(17p)) (38 месяцев в подгруппе VRD против 16 месяцев в подгруппе RD) [31].

В первичном анализе исследования 3 фазы ALCYONE комбинация даратумумаба с бортезомибом/мелфаланом/преднизолоном (D-VMP) значительно улучшала выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с бортезомибом/мелфаланом/преднизолоном у пациентов с недавно диагностированной ММ, отягощенной цитогенетическими аномалиями промежуточного/высокого риска (del(17p), t(4;14), t(14;16)) не кандидатов на трансплантацию, без увеличения общей токсичности при более длительном наблюдении не наблюдалось [32].

Исследование 3-й фазы TOUMALINE-MM2, в котором сравнивали иксазомиб и Rd (IRd) с Rd у пациентов с прогностически-значимыми транслокациями, не кандидатов на трансплантацию, продемонстрировало статистически значимую разницу в выживаемости без прогрессии в подгруппе пациентов, получавших IRd, чем у подгруппы Rd [33].

В исследовании 3 фазы ENDURACE сравнивались карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон (KRd) с VRd у ранее не леченных пациентов, не кандидатов на ауто-ТГСК со стандартным риском и пациентов, у которых выявлена мутация t(4;14). Согласно результатам исследования применение карфилзомиба вместо бортезомиба достоверно не увеличивало беспрогрессивную выживаемость как у пациентов со стандартным цитогенетическим риском, так и у пациентов с выявленной t(4;14) [34].

Опубликованы результаты 3 фазы исследования MAIA, где указано, что добавление даратумумаба к терапии леналидомид + дексаметазон значительно увеличивало безрецидивную выживаемость как у пациентов со стандартным цитогенетическим риском, так и у пациентов с выявленными $t(4;14)$, $t(14;16)t(4;14)$. Так же было установлено, что DRd более эффективен у пациентов с выявленным стандартным цитогенетическим риском по сравнению с пациентами с выявленными хромосомными аномалиями высокого риска [35].

Возможные опции лечения пациентов с множественной миеломой, осложненной цитогенетическими аномалиями, являющимися кандидатами на аутоТГСК в первой линии терапии

В рандомизированном исследовании 3 фазы 3 IFM2009/DFCI сравнивали выживаемость без прогрессии у пациентов - кандидатов на ауто-ТГСК, которым было назначено комбинированное лечение по схеме RVd+ аутоТГСК+ поддерживающее лечение леналидомидом в течение 1 года и группой пациентов, получивших только лечение по схеме RVD + 1 год поддержки леналидомидом. Результаты исследования показали, что пациенты, которым была проведена ТКМ, имели лучшую безрецидивную выживаемость (50 мес против 36 у подгруппы пациентов, не получивших ТКМ) [36], однако пациенты, с выявленными аномалиями высокого риска, которым была проведена ТКМ показали практически аналогичную выживаемость без прогрессии, как и пациенты с умеренным цитогенетическим риском без проведенной ауто-ТГСК. Так же было установлено, что пациенты с $(4;14)$ и имеют более лучший ответ на VRd+ аутоТГСК, чем пациенты с $del(17p)$ [37].

Согласно результатам второй фазы GRIFFIN добавление в первой линии даратумумаба к программе лечения VRd + ауто-ТГСК с дальнейшей поддерживающей терапией леналидомидом улучшало как глубину ответа, так и выживаемость без прогрессии как у пациентов со стандартным цитогенетическим риском, так и у пациентов с высоким риском [38].

По результатам рандомизированного исследования 2 фазы OPTIMUM число пациентов с высоким цитогенетическим риском (2 и более хромосомные аномалии высокого риска) после индукции 6 курсами Dara-CRVD с последующим проведением ауто-ТГСК сохраняли МРД-негативный ответ на 100 день не более 50% от общего числа пациентов,

в то время в подгруппе пациентов с 1 аномалией высокого цитогенетического риска имели 80% МРД-негативный ответ [39].

Согласно результатам 3ей фазы PETHEMA/GEM2012 пациенты, имеющие цитогенетический аномалии высокого риска ($del(17p)$, $t(4;14)$ и $t(14;16)$) хуже отвечали на 1 линию терапии VRd, чем пациенты со стандартным риском. Прогрессирование заболевания во время индукции были выявлены у 20 % пациентов с $del(17p)$, у 13% пациентов с $t(4;14)$ и у 12% пациентов с $t(14;16)$, в то время как в группе пациентов стандартного риска данным показателем не превышал 4% [40].

Исследование 2 фазы MASTER показало, что комбинация Dara-KRd с ауто-тгск и MRD-ориентированной консолидацией ведет к высокой частоте достижения MRD-отрицательного ответа у пациентов с 0 или 1 аномалией высокого риска, но частота прогрессирования во время или вскоре после терапии значительно увеличивается у пациентов с ≥ 2 аномалиями высокого риска. Пациенты с ≥ 2 HRCA требуют альтернативного и нового подхода к лечению, поскольку стандартная терапия не приносит им ожидаемых результатов [41].

Заключение

Множественная миелома остается сложным и многоаспектным заболеванием, требующим комплексного подхода к диагностике и лечению. Несмотря на значительные успехи в разработке новых терапий, таких как иммунотерапия и комбинационные схемы, многие пациенты по-прежнему сталкиваются с серьезными вызовами, связанными с прогрессированием заболевания и его резистентностью к лечению. Персонализированный подход, основанный на молекулярных характеристиках миеломы и индивидуальных особенностях пациента, имеет потенциал для улучшения исходов и повышения качества жизни. Постоянные исследования в области генетики, уровня минимальной остаточной болезни и новых биомаркеров открывают новые горизонты для более эффективных стратегий лечения. С учетом динамичного характера исследований, будущее лечения множественной миеломы выглядит многообещающим, предоставляя надежду на более успешные исходы для пациентов на всех стадиях заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М.: Ассоциация онкологов России, 2018. С. 213–241 [Mendeleyeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. Mnozhestvennaya Miyeloma = Multiple Myeloma: Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphoproliferative Diseases. Ed. I.V.Poddubnaya, V.G.Savchenko. Moscow, Assotsiatsiya Onkologov Rossii Publ., 2018. 213-241 (In Russ.)].
2. Rajkumar S.V. Multiple Myeloma: 2020 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. Am J Hematol. 2020 May;95;5:548–67. doi: 10.1002/ajh.25791.
3. Barwick B.G., Gupta V.A., Vertino P.M., Boise L.H. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. Front Immunol. 2019 May 21;10:1121. doi: 10.3389/fimmu.2019.01121. PMID: 31231360; PMCID: PMC6558388.
4. Kindred B., Shreffler DC. H-2 Dependence of Co-Operation between T and B Cells in Vivo. J Immunol. 1972 Nov;109;5:940-3. PMID: 4538719.
5. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two Types of Murine Helper T Cell Clone. I. Definition According to Profiles of Lymphokine Activities and Secreted Proteins. J Immunol. 1986 Apr 1;136;7:2348-57. PMID: 2419430.
6. Snapper C.M., Paul W.E. Interferon-Gamma and B Cell Stimulatory Factor-1 Reciprocally Regulate Ig Isotype Production. Science. 1987 May 22;236;4804:944-7. doi: 10.1126/science.3107127. PMID: 3107127.

7. Muraguchi A., Hirano T., Tang B., Matsuda T., Horii Y., Nakajima K., Kishimoto T. The Essential Role of B Cell Stimulatory Factor 2 (BSF-2/IL-6) for the Terminal Differentiation of B Cells. *J Exp Med*. 1988 Feb 1;167;2:332-44. doi: 10.1084/jem.167.2.332. PMID: 3258006; PMCID: PMC2188837.
8. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., Taga T., Horii Y., Iwato K., Asaoku H., Tang B., Tanabe O., Tanaka H., et al. Autocrine Generation and Requirement of BSF-2/IL-6 for Human Multiple Myelomas. *Nature*. 1988 Mar 3;332;6159:83-5. doi: 10.1038/332083a0. PMID: 3258060.
9. Robbiani D.F., Bothmer A., Callen E., Reina-San-Martin B., Dorsett Y., Difilippantonio S., Bolland D.J., Chen H.T., Corcoran A.E., Nussenzweig A., Nussenzweig M.C. AID is Required for the Chromosomal Breaks in C-Myc that Lead to C-Myc/IgH Translocations. *Cell*. 2008 Dec 12;135;6:1028-38. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.062. PMID: 19070574; PMCID: PMC2713603.
10. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33;26:2863-2869.
11. Cardona-Benavides I.J., de Ramón C., Gutiérrez N.C. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021 Feb 5;10;2:336. doi: 10.3390/cells10020336. PMID: 33562668; PMCID: PMC7914805.
12. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Multiple Myeloma: Evolving Genetic Events and Host Interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002 Mar;2;3:175-87. doi: 10.1038/nrc746. PMID: 11990854.
13. Vincent Rajkumar S. Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97;8:1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590. Epub 2022 May 23. DOI: 10.1002/ajh.26590
14. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., Dewald G.W., Bryant S.C., Winkler J.M., Blood E., Oken M.M., Santana-Dávila R., González-Paz N., Kyle R.A., Gertz M.A., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Greipp P.R. The Recurrent IgH Translocations are Highly Associated with Nonhyperdiploid Variant Multiple Myeloma. *Blood*. 2003 Oct 1;102;7:2562-7. doi: 10.1182/blood-2003-02-0493. Epub 2003 Jun 12. PMID: 12805059.
15. Barwick B.G., Neri P., Bahlis N.J., Nooka A.K., Dhodapkar M.V., Jaye D.L., Hofmeister C.C., Kaufman J.L., Gupta V.A., Auclair D., Keats J.J., Lonial S., Vertino P.M., Boise L.H. Multiple Myeloma Immunoglobulin Lambda Translocations Portend Poor Prognosis. *Nat Commun*. 2019 Apr 23;10;1:1911. doi: 10.1038/s41467-019-09555-6. PMID: 31015454; PMCID: PMC6478743.
16. Avet-Loiseau H., Li C., Magrangeas F., Gouraud W., Charbonnel C., Harousseau J.L., Attal M., Marit G., Mathiot C., Facon T., Moreau P., Anderson K.C., Campion L., Munshi N.C., Minvielle S. Prognostic Significance of Copy-Number Alterations in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27;27:4585-90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6136. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19687334; PMCID: PMC2754906.
17. Besse L., Sedlářiková L., Greslikova H., Kupská R., Almasi M., Penka M., Jelinek T., Pour L., Adam Z., Kuglik P., Krejci M., Hajek R., Sevcikova S. Cytogenetics in Multiple Myeloma Patients Progressing Into Extramedullary Disease. *Eur J Haematol*. 2016 Jul;97;1:93-100. doi: 10.1111/ejh.12688. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26432667.
18. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The Genetic Architecture of Multiple Myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr 12;12;5:335-48. doi: 10.1038/nrc3257
19. Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V., Landgren O., Blade J., Merlini G., et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma: IMWG Consensus Perspectives Risk Factors for Progression and Guidelines for Monitoring and Management. *Leukemia*. 2010 Jun;24;6:1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60.
20. Bolli N., Maura F., Minvielle S., Gloznik D., Szalat R., Fullam A., Martincorena I., Dawson K.J., Samur M.K., Zamora J., Tarpey P., Davies H., Fulciniti M., Shammas M.A., Tai Y.T., Magrangeas F., Moreau P., Corradini P., Anderson K., Alexandrov L., Wedge D.C., Avet-Loiseau H., Campbell P., Munshi N. Genomic Patterns of Progression in Smoldering Multiple Myeloma. *Nat Commun*. 2018 Aug 22;9;1:3363. doi: 10.1038/s41467-018-05058-y. PMID: 30135448; PMCID: PMC6105687.
21. Walker B.A., Boyle E.M., Wardell C.P., Murison A., Begum D.B., Dahir N.M., et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients with Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33;33:3911-20. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1503
22. Walker B.A., Wardell C.P., Chiecchio L., Smith E.M., Boyd K.D., Neri A., et al. Aberrant Global Methylation Patterns Affect the Molecular Pathogenesis and Prognosis of Multiple Myeloma. *Blood*. 2011 Jan 13;117;2:553-62. doi: 10.1182/blood-2010-04-279539.
23. Schmidt T.M., Fonseca R., Usmani S.Z. Chromosome 1q21 Abnormalities in Multiple Myeloma. *Blood Cancer J*. 2021 Apr 29;11;4:83. doi: 10.1038/s41408-021-00474-8.
24. Ribrag V., Avigan D.E., Green D.J., Wise-Draper T., Posada J.G., Vij R., et al. Phase 1b Trial of Pembrolizumab Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: KEYNOTE-013. *Br J Haematol*. 2019 Aug;186;3:e41-4. doi: 10.1111/bjh.15888.
25. Jones J.R., Weinhold N., Ashby C., Walker B.A., Wardell C., Pawlyn C., et al. Clonal Evolution in Myeloma: the Impact of Maintenance Lenalidomide and Depth of Response on the Genetics and Sub-Clonal Structure of Relapsed Disease in Uniformly Treated Newly Diagnosed Patients. *Haematologica*. 2019 Jul;104;7:1440-50. doi: 10.3324/haematol.2018.202200
26. McCarthy P.L., Holstein S.A., Petrucci M.T., Richardson P.G., Hulin C., Tosi P., et al. Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: a Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35;29:3279-89. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679
27. Boyle E.M., Deshpande S., Tytarenko R., Ashby C., Wang Y., Bauer M.A., et al. The Molecular Make up of Smoldering Myeloma Highlights the Evolutionary Pathways Leading to Multiple Myeloma. *Nat Commun*. 2021 Jan 12;12;1:293. doi: 10.1038/s41467-020-20524-2.
28. Song W., van der Vliet H.J., Tai Y.T., Prabhala R., Wang R., Podar K., et al. Generation of Antitumor Invariant Natural Killer T Cell Lines in Multiple Myeloma and Promotion of their Functions Via Lenalidomide: a Strategy for Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov 1;14;21:6955-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5290.
29. Ribrag V., Avigan DE, Green DJ, Wise-Draper T, Posada JG, Vij R, et al. Phase 1b Trial of Pembrolizumab Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: KEYNOTE-013. *Br J Haematol*. 2019 Aug;186(3);e41-4. doi: 10.1111/bjh.15888.
30. Usmani S.Z., Hoering A., Ailawadhi S., Sexton R., Lipe B., Hita S.F., et al. Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone with or without Elotuzumab in Patients with Untreated, High-Risk Multiple Myeloma (SWOG-1211): Primary Analysis of a Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet Haematol*. 2021;8;1:e45-e54. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30354-9.
31. Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H., Rajkumar S.V., Epstein J., Kahanic S.P., et al. Bortezomib with Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients with Newly Diagnosed Myeloma Without Intent for Immediate Autologous Stem-Cell Transplant (SWOG S0777): a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*. 2017;389;10068:519-527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
32. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M., Suzuki K., Jakubowiak A., Knop S., et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378;6:518-528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678
33. Facon T., Venner C.P., Bahlis N.J., Offner F., White D.J., Karlin L., et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;137;26:3616-3628. doi: 10.1182/blood.2020008787.
34. Kumar S.K., Jacobus S.J., Cohen A.D., Weiss M., Callander N., Singh A.K., et al. Carfilzomib or Bortezomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma without Intention for Immediate Autologous Stem-Cell Transplantation (ENDURANCE): a Multicentre, Open-Label, Phase 3, Randomised, Controlled Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21;10:1317-1330. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30452-6
35. Facon T., Kumar S., Plesner T., Orlowski R.Z., Moreau P., Bahlis N., et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380;22:2104-2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249
36. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., Leleu X., Caillot D., Escoffre M., et al. Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376;14:1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
37. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J., Robillard N., Hulin C., Chretien M.L., Dejoie T., Maheo S., Stoppa A.M., Pegourie B., Karlin L., Garderet L., Arnulf B., Doyen C., Meuleman N., Royer B., Eveillard J.R., Benboubker L., Dib M., Decaux O., Jaccard A., Belhadj K., Brechignac S., Kolb B., Fohrer C., Mohty M., Macro M., Richardson P.G., Carlton V., Moorhead M., Willis T., Faham M., Anderson K.C., Harousseau J.L., Leleu X., Facon T., Moreau P., Attal M., Avet-Loiseau H., Munshi N. Minimal Residual Disease Negativity Using Deep Sequencing is a Major Prognostic Factor in Multiple Myeloma. *Blood*. 2018 Dec 6;132;23:2456-2464. doi: 10.1182/blood-2018-06-858613. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30249784; PMCID: PMC6284215.

38. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J., Sborov D.W., Reeves B., Rodriguez C., Chari A., Silbermann R., Costa L.J., Anderson L.D. Jr., Nathwani N., Shah N., Efebera Y.A., Holstein S.A., Costello C., Jakubowiak A., Wildes T.M., Orlowski R.Z., Shain K.H., Cowan A.J., Murphy S., Lutska Y., Pei H., Ukrepec J., Vermeulen J., de Boer C., Hoehn D., Lin T.S., Richardson P.G. Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: the Griffin trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136:8:936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288. PMID: 32325490; PMCID: PMC7441167.
39. Kaiser M.F., Hall A., Walker K., De Tute R., Roberts S., Ingleson E., et al. Depth of Response and Minimal Residual Disease Status in Ultra High-Risk Multiple Myeloma and Plasma Cell Leukemia Treated with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone (Dara-CVRd): Results of the UK Optimum/MUKnine Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39;15_suppl:8001. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8001.
40. Rosiñol L., Oriol A., Rios R., Sureda A., Blanchard M.J., Hernández M.T., et al. Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction Therapy Prior to Autologous Transplant in Multiple Myeloma. *Blood*. 2019;134;16:1337–1345. doi: 10.1182/blood.2019000241
41. Costa L.J., Chhabra S., Medvedova E., Dholaria B.R., Schmidt T.M., Godby K.N., et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone with Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;84:743. doi: 10.1200/JCO.21.01935.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 19.11.2024. Принята к публикации: 21.12.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 19.11.2024. Accepted for publication: 21.11.2024