



Чебыкина Д.А.✉, Моторин Д.В., Семенова Н.Ю., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н.,
Кустова Д.В., Кувшинов А.Ю., Сидоркевич С.В., Мартынкевич И.С.
Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Раскрывая новые парадигмы: обзор патогенетических механизмов и перспективных методов лечения множественной миеломы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: редактирование, сбор материала, написание текста – Чебыкина Д.А.; концепция, редактирование – Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В., Моторин Д.В., Семенова Н.Ю.; редактирование, написание текста – Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Кустова Д.В., Кувшинов А.Ю.

Подана: 28.09.2024

Принята: 12.11.2024

Контакты: chebykina@niigt.ru

Резюме

Множественная миелома остается сложным гематологическим заболеванием, требующим постоянного изучения его биологии и поиска новых терапевтических подходов. Несмотря на внедрение в клиническую практику различных классов лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасом и моноклональные антитела, множественная миелома по-прежнему включена в группу хронических неизлечимых заболеваний.

Цель настоящей работы – предоставить всесторонний обзор патогенетических механизмов, лежащих в основе лекарственной резистентности, и рассмотреть возможные опции персонализированной терапии. Путем подробного анализа данных клинических исследований последних лет оценить эффективность и возможность применения в клинической практике развивающихся методов лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, аберрантные сигнальные пути, молекулярный ландшафт, полногеномное секвенирование



Chebykina D. ✉, Motorin D., Semenova N., Motyko E., Kiriyyenko A., Kustova D., Kuvshinov A., Sidorkevich S., Martynkevich I.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Uncovering New Paradigms: a Review of Pathogenetic Mechanisms and Promising Treatments for Multiple Myeloma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collecting material, processing, writing text – Chebykina D.; the concept and editing – Martynkevich I., Sidorkevich S., Motorin D., Semenova N.; editing, writing text – Motyko E., Kiriyyenko A., Kustova D., Kuvshinov A.

Submitted: 28.09.2024

Accepted: 12.11.2024

Contacts: chebykina@niigt.ru

Abstract

Multiple myeloma (MM) remains a complex hematological disease that requires constant study of its biology and the search for new therapeutic approaches. Despite the introduction into clinical practice of various classes of drugs, such as immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors and monoclonal antibodies, MM is still included in the group of chronic incurable diseases.

The purpose of this work is to provide a comprehensive overview of the pathogenetic mechanisms underlying drug resistance and to consider possible options for personalized therapy. Through a detailed analysis of data from clinical trials in recent years, to evaluate the effectiveness and feasibility of developing treatment methods in clinical practice.

Keywords: multiple myeloma, aberrant signaling pathways, molecular landscape, genome-wide sequencing

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – это неизлечимое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, при котором происходит мультифокальная пролиферация зрелых опухолевых плазматических клеток (ПК), продуцирующих моноклональный иммуноглобулин [1].

За последние десятилетия методы диагностики генома претерпели настоящую эволюцию: от анализа хромосомных aberrаций до полногеномного секвенирования, углубив наши знания о клеточном происхождении ММ, ее микроокружении, молекулярном ландшафте. Идентификация мутаций и aberrантных сигнальных путей, способствующих прогрессии ММ и возникновению лекарственной резистентности, создает конкретные мишени для таргетной терапии. В клинической практике все чаще появляются новые лекарственные препараты и их комбинации, разработанные на основе лабораторных данных, полученных в результате расширенных молекулярно-генетических исследований с использованием технологии секвенирования следующего поколения (NGS).

■ ПАТОГЕНЕЗ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Злокачественная трансформация В-лимфоцитов при ММ происходит в терминальных центрах периферических лимфоидных органов после соматических гипермутаций реаранжированных генов иммуноглобулинов и изотипического переключения антител. Источником плазматических клеток при ММ являются активированные В-клетки памяти, либо плазмобласты, образовавшиеся в периферических лимфоидных органах в период формирования вторичного Т-зависимого ответа [2]. Дифференцировка В-клеток-предшественниц в зрелые клетки может быть охарактеризована не только чередой перестроек сегментов генов иммуноглобулинов, но и постепенным приобретением и утратой поверхностных маркеров, которые коррелируют с этапом клеточной дифференцировки [3, 4]. Уникальный фенотипический профиль соответствует каждой из стадий (рис. 1). Говоря об основных фенотипических характеристиках созревания ПК, можно выделить поэтапную потерю экспрессии В-ассоциированных маркеров; усиление экспрессии CD38 и дифференцировочного антигена CD38; снижение уровня экспрессии CD45. В процессе созревания ПК усиливается экспрессия антигенов CD38 и CD138. Обнаружение выраженной совместной экспрессии данных маркеров позволяет надежно верифицировать ПК финальных стадий дифференцировки. Именно синдекан-1(CD138), относящийся к семейству гепарансульфатов, является дифференцировочным маркером ПК. Молекула CD138 выполняет функцию корецептора к различным ростовым факторам, участвует в адгезии ПК к компонентам стромального микроокружения посредством взаимодействий «клетка – клетка» и «клетка – матрикс» [5].

Развитию клинической картины ММ предшествует сложный многоступенчатый процесс генетической перестройки ПК от пролиферирующего клона до образования злокачественного пула В-лимфоцитов. В-клеточная лимфома с плазматической дифференцировкой, моноклональная гаммапатия неустановленного генеза (МГНГ), макроглобулинемия Вальденстрема и ММ – группа пролиферативных заболеваний, каждое из которых связано с определенным этапом дифференцировки ПК [6, 7]. Чаще всего развитие ММ ассоциировано с предшествующей трансформацией из МГНГ ввиду хронической антигенной стимуляции различной природы [8]. Уже на стадии МГНГ можно выявить первичные молекулярные события, такие как транслокации с участием генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов (IGH),

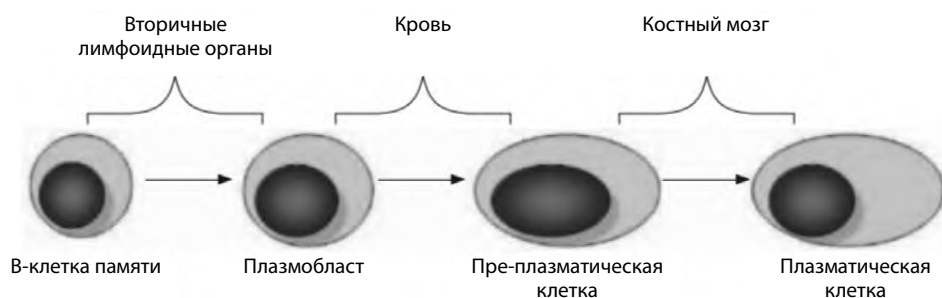


Рис. 1. Стадии созревания ПК в норме
Fig. 1. The stages of PC maturation are normal



изменения числа хромосом (чаще всего анеуплоидия), которые в итоге приведут к развитию симптоматического течения заболевания [10]. Дополнительные генетические aberrации способствуют трансформации МГНГ в ММ, а риск прогрессирования до ММ составляет около 1% в год [8]. Следует отметить, что риск прогрессирования тлеющей миеломы в активную ММ составляет около 10% в год в течение первых 5 лет, 3% – в течение следующих 5 лет и 1% – через 10 лет после первоначального диагноза. Таким образом, ключевой патогенетический механизм заболевания заключается не в мутациях одного гена, а именно в нарушении систем регуляции онкогенных путей. Это наблюдение привело к выводу, что существует два основных механизма прогрессирования миеломы. В модели «статического прогрессирования» опухолевая популяция уже определена на стадии тлеющей ММ, и развитие ММ происходит за счет непрерывной пролиферации этого клона. В модели «спонтанной эволюции» заболевание прогрессирует благодаря клональной эволюции с последующим приобретением дополнительных транслокаций, изменений в числе копий генов и мутаций [11]. Дополнительные генетические события, которые происходят уже в злокачественном клоне зрелых ПК, включают изменения в числе копий генов, аномальное метилирование и генные мутации, которые усиливают опухолевую прогрессию.

■ МИКРООКРУЖЕНИЕ

Важную роль в патогенезе ММ играют не только генетические события, но и взаимодействия миеломных клеток с компонентами костномозгового микроокружения. Микроокружение костного мозга (КМ) является источником цитокинов, факторов роста, необходимых для пролиферации, выживания и дифференцировки злокачественных клеток. Компонентами костномозгового микроокружения являются белковые молекулы (ламинин, коллаген, фибронектин, остеопонтин) и различные клеточные элементы, такие как эритроциты, гемопоэтические стволовые клетки, эндотелиальные клетки костного мозга, остеокласты, остеобласты и иммунные клетки [12]. Все биологические процессы, активные в КМ (ангиогенез, ингибирование иммунных клеток, активация остеокластов и т. д.), влияют на прогрессирование ММ и формирование лекарственной резистентности. Взаимодействие между ПК миеломы и стромальными клетками КМ, остеокластами, остеобластами и сосудистыми элементами способствует развитию лекарственной резистентности защитного эндоплазматического ретикулума к таким препаратам, как мелфалан, бортезомиб.

Сигнальные системы, представленные в КМ, активно функционируют как в клетках ММ, так и в стромальном микроокружении. Пусковым сигналом для их работы является взаимодействие факторов роста и цитокинов с клеточными рецепторами, а также активация молекул клеточной адгезии. Конечным этапом функционирования систем является транскрипция генов, кодирующих различные белки, такие как циклин D, циклинзависимые киназы, антиапоптотические белки и другие. В случае ММ наблюдаются выраженные проявления гиперактивации пролиферативных антиапоптотических сигнальных систем в ПК. Особенно важными в патогенезе ММ являются непрерывно активные киназы, такие как PI3K/AKT, MAPK (RAS, RAF, MEK, ERK), JAK/STAT3, и транскрипционные факторы, которые управляют клеточным циклом, обеспечивают резистентность к лекарственным препаратам и другие клеточные функции [13].

Клетки стромы КМ достаточно оснащены разными видами белков адгезии, компонентами внеклеточного матрикса, рядом цитокинов (IGF-1, BAF, FGF и SDF-1), хемокином CXCL-12, которые способствуют гомотипическим и гетеротипическим контактам, обеспечивая площадку крепления клеток, избирательно подвергаясь воздействию локально высвобождаемых факторов роста [14]. Взаимодействие этих молекул адгезии приводит к усилению регуляции нескольких внутриклеточных сигнальных путей; например, PI3K, STAT3, NF- κ B и MAPK, что ведет к секреции цитокинов, активации остеокластов, уменьшению остеобластов и усилению роста и пролиферации клеток ММ [15]. Эти процессы вызывают ангиогенез, литические поражения костей и лекарственную устойчивость. Дисрегуляция сигнальных путей при патологических состояниях связана с клетками КМ. Эти клетки, вызывая индукцию и активацию сигнальных путей, способствуют прогрессии заболевания, формированию лекарственной резистентности (рис. 2) [16].

Злокачественные клетки влияют на функциональность микроокружения КМ. Клеточный цикл и антиапоптотические пути, такие как JAK/STAT3, активируются за счет взаимодействия ММ-клеток с клетками стромального микроокружения путем адгезии. Эта взаимосвязь клеток вызывает дисрегуляцию Bcl-xL (B-cell lymphoma-extralarge) и Mcl-1 (myeloid cell leukemia1), которые являются антиапоптотическими белками. Злокачественные плазматические клетки также претерпевают метаболические изменения, что влияет на несколько метаболических путей и приводит к лекарственной устойчивости при ММ [17].

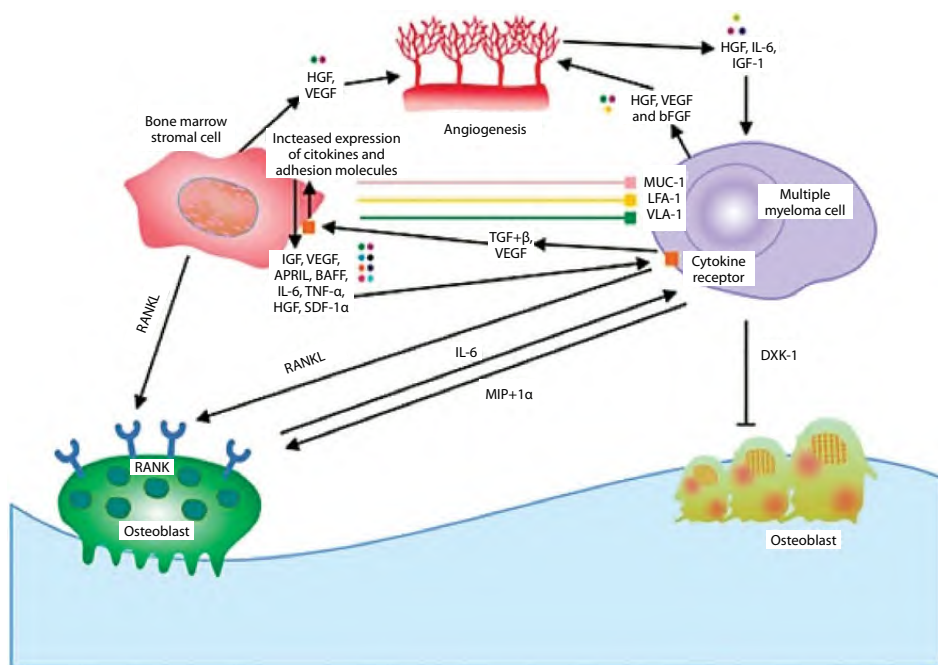


Рис. 2. Сигнальные и клеточные взаимодействия между клетками ММ и микроокружением КМ
Fig. 2. Signaling and cellular interactions between MM cells and the BM microenvironment



Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) костного мозга – негемопоэтические мультипотентные клетки-предшественники, способные дифференцироваться во множество гистотипов (фибробластов, адипоцитов, хондроцитов и остеобластов) и мигрировать к участкам опухоли. Дифференцировочный потенциал может меняться в процессе патогенеза ММ под влиянием цитокинов, клеточных сигналов, передающихся посредством экзосом (амфирегулин), и эпигенетических путей регуляции (процессы метилирования) [18].

Роль МСК в поддержании выживания и роста клеток ММ хорошо известна. Прямая адгезия к МСК представляет собой сильный стимул для активации пути NF-κB в клетках ММ. ПК активно экспрессируют на своей поверхности функционально-ассоциированный антиген-1 лимфоцитов (LFA-1) и интегриновый рецептор (VLA-4), которые связывают молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекулу сосудистой адгезии 1 (VCAM-1) на МСК. Эти адгезивные контакты запускают путь NF-κB в МСК, приводящий к транскрипции и секреции различных цитокинов, включая IL-6, основной фактор роста ММ-клеток [19]. Кроме того, в среде КМ некоторые цитокины могут действовать как аутокринные или паракринные факторы, способствующие выживанию клеток ММ. В качестве примера можно привести лиганды семейства фактора некроза опухоли (TNF): лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), и фактор активации В-клеток (BAFF), которые в изобилии присутствуют в МСК ММ и остеокластах. Активация этих молекул рецепторами BAFFR и TACI/BCMA способствует клеточной адгезии и выживанию клеток ММ за счет передачи сигналов NF-κB и повышения регуляции антиапоптотических факторов MCL-1 и BCL-2 [20]. Все упомянутые выше мишени могут быть потенциально ценными для иммунотерапии пациентов с ММ. Например, рецептором для APRIL является антиген созревания В-клеток (BCMA) – трансмембранный рецептор, необходимый для созревания В-клеток, который экспрессируется на злокачественных плазматических клетках, функционирует как опухолевый маркер при ММ и обычно ассоциируется с худшим прогнозом. На сегодняшний день BCMA является мишенью для CAR-T-терапии, биспецифических антител и иммуноконъюгатов. Путь BCMA сильно зависит от APRIL и BAFF, повышая выживаемость клеток ММ и устойчивость к воздействию препаратов. Кроме того, формированию лекарственной устойчивости способствует снижение экспрессии BCMA в ходе терапии или мутация в гене BCMA, размещенном в локусе 16p [21].

Одним из главных клинических осложнений ММ является остеолиз, процесс, который позволяет опухолевым клеткам накапливаться в КМ. Остеолитические поражения возникают из-за повышенной резорбции кости параллельно с уменьшением остеогенеза. На молекулярном уровне ключевыми медиаторами этих процессов являются лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), остеопротегерин (OPG) (RANKL/OPG) и сигнальный путь Dickkopf-1 (Wnt/DKK1). Белки Wnt способствуют дифференцировке остеобластов, в то время как DKK1 ингибирует остеобластогенез. Усиленный остеокластогенез при ММ в основном напрямую опосредуют МСК, продуцируя высокие уровни RANKL и IL-6 [22]. Цитокин IL-6 опосредованно обеспечивает поддержку опухолевого роста через сигнальный путь JAK/STAT3 и стимулирует экспрессию антиапоптотических факторов Mcl-1 и Bcl-XL [23].

Анализ транскриптома показал существование миелом-специфических воспалительных МСК, характеризующихся обогащенной экспрессией в передаче сигналов TNF-α и IL-1β. Следует отметить, что NF-κB является основным нисходящим

эффектором этих воспалительных путей, что указывает на способность этих факторов транскрипции регулировать активность воспалительных МСК при ММ. Благодаря продукции активных форм кислорода и азота в рамках воспалительного процесса, клетки микроокружения КМ косвенно поддерживают генетическую нестабильность, появление новых мутаций и, как следствие, способствуют прогрессии ММ. Воспаление поддерживает гипоксическое микроокружение опухоли, а индуцируемый гипоксией фактор (HIF) активирует ангиогенез [24]. Говоря о роли гипоксии в метаболизме микроокружения КМ, следует подчеркнуть, что ПК находятся в эндостальной нише, где гипоксическая среда вызывает изменения в биодоступности метаболитов, таких как аминокислоты, жирные кислоты и нуклеотиды, и индуцирует усиленное выделение экзосом. Среди значительных трансформаций в метаболизме клеток миеломы в ответ на гипоксию можно выделить изменения, влияющие на уровни гексокиназы-2 (HK-2) и лактатдегидрогеназы А (LDHA). Выработка указанных метаболитов связана с развитием лекарственной устойчивости к бортезомибу. Согласно имеющимся результатам исследований другой маркер гипоксии при ММ KDM3A индуцирует длинную некодирующую РНК (MALAT1), которая, в свою очередь, обуславливает гликолиз, приводящий к пролиферации ПК [25].

Помимо влияния микроокружения КМ на выживаемость и рост клеток ММ, нельзя не отметить роль МСК в формировании резистентности к ключевым на сегодняшний день классам препаратов. Так, прямые адгезивные контакты с МСК и рядом цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и BAFF), высвобождаемых этими клетками, способствуют индуцированию активации NF- κ B и делают клетки ММ устойчивыми как к ингибиторам протеасом, иммуномодуляторам, что предполагает перспективу комбинирования этих препаратов с ингибиторами NF- κ B и/или антителами, блокирующими эти растворимые факторы [26].

■ АДИПОЦИТЫ

Адиipoциты костного мозга (АКМ) являются дериватами мезенхимных клеток и в среднем составляют около 70% объема КМ у типичного пациента с ММ. Несмотря на то что эти клетки составляют значительную часть микроокружения опухоли, их специфическая роль в патогенезе и прогрессировании ММ остается в значительной степени малоизученной. Говоря о группах риска развития ММ, было установлено, что у пациентов с МГНГ и ожирением вероятность развития ММ на 20% выше [27]. Добавление культуральной среды, кондиционированной дифференцированными адипоцитами человека, полученными из стволовых клеток жировой ткани пациентов с различными значениями ИМТ, к ПК опосредует их прикрепление к поверхности культуральных флаконов. Следует отметить, что наибольшая степень прикрепления наблюдалась при добавлении культуральной среды от адипоцитов людей с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²). При культивировании ПК совместно с адипоцитами увеличение адгезивной способности миеломных клеток ассоциировано с повышением содержания в них α 4-интегрина [39].

Миграция и адгезия миеломных клеток в КМ опосредована в первую очередь молекулами адгезии, экспрессируемыми на клетках микроокружения. Совместное культивирование *in vitro* показало, что преадипоциты способствуют хемотаксису клеток ММ, активируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин-зависимый регуляторный путь, а зрелые адипоциты способствуют пролиферации клеток ММ, активируя



ERK-зависимую сигнальную систему. Исследования *in vivo* показали, что клетки ММ способствуют прогрессированию заболевания, опосредованно снижая секрецию подавляющего рост опухоли адипонектина АКМ. Более того, адипоциты продуцируют и секретируют адипокины, которые стимулируют рост ПК посредством активации пути JAK/STAT-PI3K/AKT [27, 29].

Согласно ряду исследований, было показано, что адипоциты могут способствовать канцерогенезу посредством ряда механизмов: 1) секреции специфических адипокинов; 2) синергетического метаболического взаимодействия между опухолевыми клетками и АКМ; и 3) модуляции микроокружения опухоли, например, подавления Т-клеток за счет сверхэкспрессии лиганда 1 программируемой клеточной гибели (PD-L1). Говоря о первом механизме, помимо адипокинов, АКМ секретируют факторы роста и цитокины, играющие важную роль в патогенезе ММ. Наиболее значимыми среди них считаются инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1), IL-6 и TNF- α . Было установлено, что IGF-1 стимулирует рост и выживание первичных культур ПК. Кроме того, IGF-1 способен подавлять апоптоз, вызываемый применяемыми при терапии ММ препаратами. Обращаясь к работе D.J. Kuhn и соавт., можно отметить, что добавление IGF-1 к культуре ПК снижает их чувствительность к цитотоксическому действию бортезомиба (ингибитор активности протеасом), формируя лекарственную резистентность [30].

АКМ опосредованно способствуют нарушению клеточного иммунитета, характерного для ММ. Активация рецептора PD-1, локализованного на поверхности активированных Т-лимфоцитов и ЕК-клеток, посредством связывания с PD-L1 блокирует регуляторные сигналы от Т-клеточного рецептора (TCR) и активационных рецепторов на Т- и ЕК-клетках, что приводит к снижению функциональной активности Т-клеток, а также ингибированию цитотоксичности и секреции интерферона γ (IFN- γ) ЕК-клетками при ММ [31].

Таким образом, клетки микроокружения КМ могут как стимулировать рост ММ, так и угнетать ее развитие через различные сигнальные пути, взаимодействуя с элементами микроокружения.

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЛАНДШАФТ

На сегодняшний день при ММ описано более 60 драйверных генов, участвующих в канцерогенезе заболевания. Мутации каждой определенной опухоли можно условно разделить на три типа, учитывая их роль в развитии заболевания: первый тип мутаций – так называемые драйверные мутации, которые инициируют развитие заболевания; второй – мутации в генах, ускоряющих накопление изменений в геноме; третий – нейтральные, возникающие по причине нарастания темпа мутагенеза в миеломных клетках, не влияя при этом на развитие опухоли [28]. Согласно имеющимся литературным данным, рост мутационной нагрузки в опухолевых клетках напрямую связан с повышением степени тяжести заболевания. Этот факт может частично объяснить ограниченную эффективность ингибиторов контрольных точек, поскольку ключевую роль в механизме их действия играет иммунное распознавание опухолевых антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами [29].

На основании данных ретроспективного анализа N. Abdallah и соавт. выявили корреляцию генетического профиля и особенностей клинического фенотипа заболевания. Транслокации t(4;14), t(14;16), t(6;14) и t(14;20) ассоциировались с анемией,

бета-2-микроглобулином >5,5 мкг/мл и повышенным содержанием (≥50%) плазматических клеток при исследовании КН; наличие t(4;14) коррелировало с более высоким уровнем моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и активной пролиферацией ПК. Общая частота ответа на терапию, содержащую ингибиторы протеасом, была выше при наличии транслокаций с вовлечением локуса *IGH* по сравнению с трисомиями (83% против 71%, $p=0,002$). В исследовании Avet-Loiseau et al. была обнаружена большая доля почечной дисфункции ($Cr\geq 2$) среди пациентов с t(14;16), t(6;14) и t(14;20) транслокациями. Greenberg et al. изучали связь между цитогенетическими подтипами и клинической картиной повреждения органов-мишеней. Пациенты с t(14;16) с большей вероятностью имели почечную недостаточность, тогда как пациенты с t(11;14) и t(6;14) чаще обращались с поражениями костей [32, 33].

К хромосомным aberrациям, вовлекающим ген *MAF*, относят транслокации t(14;16) и t(14;20): в опухолях, несущих эти перестройки, верифицирована гиперэкспрессия генов, кодирующих транскрипционные факторы MAF и MAFB соответственно (табл. 1). Учитывая тот факт, что данные транскрипционные факторы регулируют экспрессию генов цитозиндезаминаз АРОВЕС, в опухолях с транслокациями t(14;16) и t(14;20) выявляются кластерные мутации, обусловленные действием ферментов АРОВЕС. Мутационная сигнатура АРОВЕС наблюдается в 3,8% случаев и является плохим прогностическим фактором. Пациенты с такой сигнатурой имеют высокий уровень мутационной нагрузки и неблагоприятный прогноз [35].

Таблица 1
Хромосомные aberrации, влияющие на клиническое течение и прогноз пациентов с ММ
Table 1
Chromosomal aberrations affecting the clinical course and prognosis of MM patients

Хромосомная aberrация	Вовлеченный регион и биологический смысл	Встречаемость, %	Группа риска	Рекомендуемая терапия
t(4;14)	<i>FGFR3</i> и <i>NSD2</i>	11	Высокий риск (неблагоприятный прогноз). Медиана ОВ – 5 лет	Проведение индукционной терапии на основе ингибиторов протеасом ассоциировано с улучшением частоты полных ответов на терапию в цитогенетических группах высокого риска, особенно при t(4;14). Так, применение бортезомиба значительно улучшает прогноз (как с точки зрения беспрогрессивной, так и общей выживаемости) у пациентов с t(4;14). Недостаточный ответ на терапию был достигнут при назначении алкилирующих агентов, включая высокие дозы мелфалана [36]. Рекомендованы схемы на основе иммуномодуляторов. У пациентов с впервые диагностированной ММ с t(4;14) в ранние сроки рекомендовано проведение аутоТГСК. При проведении многофакторного анализа тандемная аутоТГСК улучшает показатели ОВ по сравнению с однократной аутоТГСК ($p=0,096$) [37]



Продолжение таблицы 1

Хромосомная aberrация	Вовлеченный регион и биологический смысл	Встречаемость, %	Группа риска	Рекомендуемая терапия
t(6;14)	IGH:CCND3	1–3	Стандартный риск 1, 2 (благоприятный прогноз). Медиана выживаемости – 8 лет	На сегодняшний день есть предварительные данные о чувствительности к венетоклаксу. Рекомендуется применение комбинированной терапии, включающей иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом [38]
t(11;14)	CCND1 Регуляция клеточного цикла	14	Стандартный риск (благоприятный прогноз). Медиана ОБ – 7–10 лет	Из-за увеличенной экспрессии Bcl2 у пациентов с данной транслокацией наблюдается повышенная чувствительность к ингибитору Bcl2 – венетоклаксу. Комбинированные индукционные схемы индукционной терапии на основе ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией [39]. Допустимо применение трехкомпонентной комбинации бортезомиба, венетоклакса и дексаметазона [40]
t(14;16)	c-MAF	Менее 5	Высокий риск (неблагоприятный прогноз). Медиана ОБ – 5 лет	Лечение 3- или 4-компонентными схемами, включающими иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела и глюкокортикостероиды. С последующей тандемной аутоТГСК. Поддерживающая терапия бортезомибом, однако возможна MAF-опосредованная устойчивость к нему [39, 41]
t(14;20)	MAFB	1,5	Высокий риск (неблагоприятный прогноз). Медиана ОБ – 5 лет	Рекомендуются индукционные курсы на основе ингибиторов протеасом с последующей тандемной аутоТГСК. Стандарт лечения включает 3- или 4-компонентные схемы. Проведение курса терапии CVD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) после индукционной терапии для получения лучшего ответа. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется бортезомиб или леналидомид. Возможна MAF-опосредованная устойчивость к бортезомибу [42]
Трисомии, гипердиплоидия	Трисомия хромосом: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21	50–60	Стандартный риск (благоприятный прогноз). Медиана ОБ – 7–10 лет	Эффективно лечение иммуномодулирующими препаратами (леналидомид) [39]. Благоприятный прогноз у пациентов с трисомиями хромосомы 3 или 5 при использовании 3-компонентных схем индукционной терапии с последующей аутоТГСК
Гиподиплоидия	Выявление менее 44 хромосом в клетке	15	Высокий риск (неблагоприятный прогноз)	–

Продолжение таблицы 1

Хромо-сомная абerra-ция	Вовлеченный регион и биоло-гический смысл	Встречае-мость,%	Группа риска	Рекомендуемая терапия
Дубликации				
1q:	CKS1B, MCL1, ANP32E, BCL9, PSMD4, PDZK1, IL6R, ADAR, ILF2, MUC1	40	Высокий риск (про-гноз неблагопри-ятный). Медиана ОВ – 5 лет	Ведутся исследования ингибиторов Mcl1. Назначение 3- или 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [41]. В некоторых исследованиях показан лучший ответ при лечении ингиби-торами протеасом. Есть данные о преимуществе применения иксазомиба в сравнении с бортезомибом. Также возможно применение комбинирован-ных схем, сочетающих леналидомид и бортезомиб [39, 40]. Было доказано, что помалидомид безопасен и эффективен при рецидивирующем течении ММ с цитогенетическими особенностями высокого риска, включая атр1q. Более 3 копий 1q21 связано с устойчивостью к бортезомибу. Для проведения под-держивающей терапии рекомендован леналидомид [42]
Вторичные транслокации				
MYC	T(8;14)(q24.1;q32) и его варианты – t(2;8)(p12;q24.1) и t(8;22)(q24.1;q11.2) IGH, IGK, FAM46C, TXNDC5, FOXO3, BMP6, XBP1, CCND1, CCND3	15–23	Высокий риск, не-определенный риск (неблагоприятный прогноз, если вовле-чен локус IGL). Медиана ОВ – 5 лет	Литературные данные об эффектив-ности эпигенетического воздействия ВЕТ-ингибиторов [40]. Данные до-клинических испытаний при примене-нии лефлуномида, который способен снижать экспрессию MYC [39]
Делеции				
1p	CDKN2C, FAF1, MTF2, TMED5, FAM46C (регуля-ция процессов трансляции), CDC14A	20–30	Высокий риск (неблагоприятный прогноз)	Стандартные схемы терапии для пациентов высокого цитогенетического риска. Подавление регуляции FAM46C как вследствие мутации del(1p12), так и вне зависимости от нее приводит к резистентности к дексаметазону и леналидомиду in vitro [38, 39]
13	RB1 и DIS3 (эндо-рибонуклеаза)	45	Промежуточный риск (часто сочетает-ся с другими хромо-сомными абerra-циями, прогноз неясен, может быть неблагоприятным). Аберрация высокого риска t(4;14) появля-ется в комбинации с del(13q) в 80% случаев). Медиана ОВ – ~5 лет	Рекомендуется лечение с использова-нием схем на основе ингибиторов про-теасом. Есть данные о влиянии делеции RB на увеличение экспрессии PDL1, которая опосредована путем NF-kB, по-этому на сегодняшний день изучается применение ингибиторов PD-L1 в этой подгруппе пациентов [38]

Окончание таблицы 1

Хромосомная аберрация	Вовлеченный регион и биологический смысл	Встречаемость, %	Группа риска	Рекомендуемая терапия
Делеции				
17p	TP53	5–12	Высокий риск (неблагоприятный прогноз). Медиана ОВ – ~5 лет	Индукционные схемы на основе иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом (бортезомиб или карфилзомиб) улучшают результаты лечения. Возможно назначение 3- или 4-компонентной индукционной терапии (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб). Так, 3-компонентный режим терапии KRd (карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон) улучшает показатели выживаемости пациентов [42]. Рекомендована тандемная аутоТГСК и длительная поддерживающая терапия бортезомибом [39]. Исследование, проведенное с иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, показало лучшую выживаемость без прогрессии (ВБП) у пациентов с del(17p) по сравнению с леналидомидом и дексаметазоном [40]. Комбинация помалидомида и дексаметазона показала хорошие результаты у пациентов с рецидивирующим течением ММ, содержащих del(17p), у которых ВБП была аналогична таковой у пациентов, отнесенных к группе стандартного риска [39, 40]. В настоящее время ведется несколько активных исследований с элутузумабом в комбинации с другими препаратами (элутузумаб + VRD). Моноклональное антитело к CD38 исатуксимаб также изучалось при ММ, при этом исследование фазы II продемонстрировало более высокий общий показатель ответа у пациентов с del(17p), чем у пациентов со стандартным риском (40% против 17%) [40, 41]

Примечания: аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток; ОВ – общая выживаемость. Таблица составлена на основании серии обзоров [36–42].

Генетические события, приводящие к увеличению копийности плеча 1q, могут быть классифицированы в группу +1q (табл. 1). Амплификация 1q (≥ 4 копий) примерно в 40% случаев отмечена de novo и у 70% пациентов в ходе прогрессирования ММ. При МГНГ такие события обнаруживаются с частотой около 20–30% в популяции, что сопоставимо с частотой встречаемости при тлеющей миеломе около 30% [45, 46]. Область 1q содержит большое количество генов, включая *IL6R*, *MCL-1*, *ILF2*, *BCL9* и *CKS1B*, управляющие амплификацией ампликона 1q21. Амплификация участка 1q21 часто приводит к повышенной экспрессии или дерегуляции этих генов, что часто коррелирует с неблагоприятным прогнозом и лекарственной устойчивостью.

Так, гиперэкспрессия *CKS1B* активирует патогенетически значимые сигнальные пути MEK/ERK и JAK/STAT3. Амплификация 1q21 (более 4 копий гена *CKS1B*) относится к категории ультравысокого риска и связана с крайне неблагоприятным прогнозом (табл. 1) [44].

■ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, НАЦЕЛЕННАЯ НА АБЕРРАНТНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

За последние два десятилетия в связи с использованием новейших методов исследования были пересмотрены как диагностические критерии ММ, так и системы стадирования, группы риска, определяющие прогноз лечения заболевания. Благодаря развитию технологии секвенирования нового поколения (NGS) было показано, что профиль генетических нарушений, выявляемых в опухолях у разных пациентов и в разных клетках опухоли у одного пациента, существенно отличается. ММ одного пациента может сочетать в себе от 3 и более различных клонов злокачественных плазматических клеток, каждый из которых имеет свои уникальные биологические характеристики и клиническую агрессивность. На протяжении течения заболевания численный и качественный набор, а также доминантность опухолевых клонов могут претерпевать изменения. Такая олигоклональность способствует формированию резистентности к лечению. Только исчерпывающая информация о состоянии генома и транскриптома опухоли позволяет выделить потенциальные биомаркеры для таргетного лекарственного воздействия, тем самым делает терапию максимально персонализированной. Данный подход к ведению пациентов невозможен при использовании только стандартных генетических методов диагностики, имеющих целый ряд диагностических ограничений [28].

Согласно исследованию Национального научно-исследовательского института рака по миеломе XI (NCT01554852, CRUK/09/014), включавшему 463 пациентов, гены с высокой частотой мутаций включают *IRF4*, *KRAS*, *NRAS*, *MAX*, *HIST1H1E*, *RB1*, *EGR1*, *TP53*, *TRAF3*, *FAM46C*, *DIS3*, *BRAF*, *LTB*, *CYLD* и *FGFR3* [47]. Значение обнаруженных мутаций представлено в табл. 2. Соматические мутации в гене *FGFR3* выявлены только у пациентов с транслокацией t(4;14), а мутации в гене *EGR1* – исключительно в гипердиплоидных образцах. В 11% случаев были идентифицированы варианты мутации *TP53* (del(17p) в 9,5% случаев и мутации *TP53* в 3% случаев). У 80% пациентов при прогрессировании болезни была диагностирована делеция короткого плеча хромосомы 17, в то время как в дебюте заболевания данная мутация встречалась у 10% пациентов. В описанных случаях утрата гетерозиготности в локусе, содержащем ген *TP53*, является критическим этапом в развитии заболевания, что приводит к потере клеткой основного «стража» клеточного генома – гена *TP53*, ответственного за противоопухолевую защиту. Другие мутировавшие гены, связанные с доставкой апоптотического сигнала, включали *ATM* и *ATR*. Потеря *ATM* наблюдалась у 1,3%, а мутации – у 3% [48].

Примерно у 50% пациентов с миеломой мутации индуцируют aberrантную передачу сигналов в пути MAPK/ERK (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF* и *EGR1*, а также *FGFR3*). Примерно у 15% пациентов с ММ обнаруживают мутации, влияющие на пути репарации ДНК, такие как *TP53*, *ATR*, *ATM* и *ZFHX4* гены, которые связаны с более короткой выживаемостью. Более того, мутации, включающие путь NF-κB, могут быть обнаружены примерно у 20% пациентов с ММ, затрагивая гены *TRAF3*, *NFKBIA*, *BIRC2/3* или *CYLD* [49].



Таблица 2

Биологическое значение наиболее часто встречающихся мутаций при ММ (NCT01554852, CRUK/09/014)

Table 2

Biological significance of the most frequently occurring mutations in MM (NCT01554852, CRUK/09/014)

Ген	Биологическое значение	Частота
<i>NRAS</i>	МАРК-сигнальный путь	22–25%
<i>KRAS</i>	МАРК-сигнальный путь	20–23%
<i>TP53</i>	Супрессор опухолевого роста, вовлеченный в репарацию ДНК и апоптоз	7–15%
<i>FAM46C</i>	Процессы трансляции	10%
<i>BRAF</i>	МАРК-сигнальный путь	5–15%
<i>TRAF3</i>	NF-κB-сигнальный путь	2–6%
<i>EGR1</i>	Транскрипционный фактор	3–6%
<i>FAT3</i>	Клеточная адгезия (кадгерины)	5–7%
<i>CCND1</i>	Регуляция процессов клеточного цикла	3%

Таблица 3

Перспективные лекарственные препараты, нацеленные на aberrantные пути при ММ

Table 3

Prospective drugs targeting aberrant pathways in MM

Сигнальный путь	Название лекарства	Механизм действия	Клинические исследования
JAK-STAT	Руксолитиниб	JAK2-ингибитор	
	SC99	JAK2/STAT3-ингибитор	
NF-κB	Данфин	Ингибитор протеасом – ингибирует активацию NF-κB и передачу сигналов	
RAS/RAF/MEK/ERK	Селуметиниб	Ингибитор MEK1/2 (блокирует MEK непосредственно после BRAF)	NCT01085214
	Вемурафемиб	BRAF-ингибитор	NCT01524978
	Кобиметиниб	BRAF-ингибитор	NCT03312530
FGFR	Довитиниб (TKI258)	Неселективный ингибитор FGFR	NCT02465060
	MFGFR1877S	Моноклональное антитело против FGFR	
Циклин D	Пальбоциклиб	CDK4/6-ингибитор	
PI3K/AKT/mTOR	Клиохинол	Гидроксихинолин, снижающий экспрессию mTOR, индуцирующий аутофагию в клетках ММ	NCT00963495
	BEZ235	mTOR-ингибитор	
	C98	PI3K/AKT-ингибитор	
	C96	PI3K/AKT-ингибитор	
	SC-06	Нарушает сигнальный путь mTOR, подавляя регуляцию Raptor, ключевого компонента передачи сигналов mTORC1	
Эпигенетическая регуляция	Панобиностат	Ингибитор гистондеацетилазы	NCT01651039 NCT01023308
	Вориностат	Ингибитор гистондеацетилазы	NCT00773838
	Ромидеписин	Ингибитор гистондеацетилазы	NCT00066638 NCT01755975
	Риколиностат	Ингибитор гистондеацетилазы	NCT01323751
	CGI13250	Подавляет транскрипцию MYC, блокируя связывание BRD4 с промотором MYC	

Примечание: таблица составлена на основании серии обзоров [47–72].

Сбой пути PI3K происходит у пациентов с транслокациями *MAF*. Мутации в генах *CCND1/2/3, CDK4/6* и *RB1* нарушают регуляцию механизмов контроля клеточного цикла и связаны с неблагоприятными исходами [50]. Терапевтические опции воздействия на выявленные сигнальные пути представлены в табл. 3.

RAS/RAF/MEK/ERK

Путь RAS/RAF/MEK/ERK является важным регулятором экспрессии генов, выживания клеток, пролиферации, миграции и ангиогенеза. Мутации *KRAS/NRAS/BRAF* обнаруживаются примерно у 50% пациентов с ММ и от 45% до 81% пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ (р/р ММ) [51]. Мутации *RAS* связаны с более агрессивным клиническим течением, приводящим к более короткой выживаемости. Транслокация *t(4;14)* может вызывать повышенную экспрессию *FGFR3*, которая также стимулирует RAS/MAPK-путь. IL-6 также запускает рост клеток по пути RAS/MAPK. По сравнению с впервые диагностированной ММ, пациенты с р/р ММ имеют статистически значимо более высокую общую частоту мутаций *RAS/BRAF* ($p=0,011$), что в основном обусловлено более высокой распространенностью мутаций *NRAS* ($p=0,010$). Mulligan G. и соавт. наблюдали, что пациенты с мутацией гена *NRAS* при отсутствии мутации гена *KRAS* имели значительно более низкие показатели ответа ($p=0,016$) и более короткое время до прогрессирования ($p=0,012$) после монотерапии бортезомибом. Эти данные указывают на то, что важный компонент противоопухолевой активности бортезомиба действует на уровне, предшествующем передаче сигналов выживания *NRAS*, и, таким образом, не может эффективно уничтожать клетки миеломы с этой мутацией [52].

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (*MEK*) могут уничтожать клеточные линии ММ, которые имеют мутации в онкогене мышечно-апоневротической фибросаркомы (*MAF*) и устойчивы к другим химиотерапевтическим агентам, таким как леналидомид, помалидомид, бортезомиб и дексаметазон [53, 54].

BRAF и MEK

Селуметиниб и сорафениб – это два исследуемых препарата для применения при ММ с мутациями в пути RAS/RAF/MEK/ERK. В исследовании II фазы применение ингибитора MEK селуметиниба (AZD 6244) для лечения р/р ММ в качестве монотерапии AZD6244 привело к минимальному улучшению, и только у 2 из 36 пациентов с ММ, получавших интенсивное предварительное лечение, наблюдался очень хороший частичный ответ.

Другое исследование II фазы для оценки эффективности сорафениба, мультикиназного ингибитора, у пациентов с р/р ММ продемонстрировало, что пациенты, у которых выявлена активирующая мутация *V600E* в *BRAF*-киназе, имеют более агрессивное клиническое течение, высокую частоту экстрамедуллярных поражений и более короткую общую выживаемость. Мутации *BRAF* являются широко распространенными при меланоме и волосатоклеточном лейкозе, и лечение вемурафенибом, ингибитором *BRAF*, показало клиническую эффективность. Andrulis M. и соавт. сообщили о пациенте с р/р ММ с *BRAF V600E*, заболевание которого было резистентно ко всем стандартным методам лечения, но оказалось чувствительно к вемурафенибу. В ходе лечения *BRAF*-ингибитором была достигнута длительная стабилизация заболевания. Необходимы более масштабные исследования для дальнейшего изучения роли ингибиторов мутации *BRAF* в лечении пациентов с ММ, носящих мутацию *V600E* [55].



JAK-STAT-сигнальный путь

Янус-киназа 2 (JAK2) – это тирозинкиназа, которая связывается с рецепторами цитокинов. Считается, что аутокринный и паракринный IL-6 приводит к усилению регуляции пути JAK2 [56]. Связывание цитокина IL-6 с рецептором приводит к димеризации рецептора и позволяет JAK2 перекрестно фосфорилировать рецепторы. После фосфорилирования они действуют как «стыковочный узел» для преобразования сигнала JAK2-киназы и активации транскрипционных белков (STAT), которые связываются и влияют на экспрессию генов в качестве фактора транскрипции [57]. Сообщалось, что ингибирование рецептора IL-6 и пути STAT3 индуцирует апоптоз в различных клеточных линиях миеломы [58, 59]. Активация пути JAK2 при ММ приводит к повышенной экспрессии Bcl-xL, которая защищает клетки от гибели, вызванной химиотерапией. Интересно, что мутация *JAK2V617F*, которая обычно встречается при миелополиферативных заболеваниях, нередко верифицируется у пациентов с ММ. Ингибиторы пути JAK, включая руксолитиниб, действуют путем связывания с рецептором цитокина и предотвращают ассоциацию с JAK2, тем самым снижая активность. Zhang Z. и соавт. идентифицировали ингибитор SC99, который проявляет мощную активность в отношении клеток ММ, уменьшая их пролиферацию и усиливая апоптоз клеток ММ как *in vitro*, так и модели ксенотрансплантата ММ у мышей [60, 61].

Ингибирование BCL-2

Kumar S. и соавт. провели исследование фазы I с участием 66 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, использующих венетоклакс, ингибитор BCL-2. Венетоклакс вводили еженедельно с увеличением дозы (300, 600, 900 или 1200 мг), имели приемлемый профиль токсичности. Общая частота ответа составила 21% (14/66), а у 15% наблюдался частичный ответ или выше. Наилучший ответ (12/14, 86%) наблюдался у пациентов с t(11;14), транслокацией, которая связана с высокими уровнями BCL-2. У пациентов с t(11;14) наблюдалась общая частота ответа 40%, а частичный ответ – 27% [62].

NF-κB-сигнальный путь

Ядерный фактор NF-κB в первую очередь участвует в регуляции транскрипции ДНК, продукции цитокинов, клеточной пролиферации и в конечном счете выживании клеток. Считается, что NF-κB играет важную роль в патогенезе ММ, поскольку этот путь становится конститутивно активным, что является потенциальным механизмом, посредством которого опухолевые клетки функционируют независимо от микроокружения КМ [63]. Нарушение регуляции пути NF-κB привело к усиленной пролиферации раковых клеток и увеличению вероятности развития опухоли. Кроме того, активация пути NF-κB приводит к литическому поражению костей при ММ путем активации остеокластов посредством пути NF-κB [64]. Ингибиторы протеасом, которые частично действуют путем ингибирования NF-κB, показали большой клинический успех как при впервые выявленной ММ, так и при р/р течении. DANFIN (N,N0-бис-(2,4-диметилфенил)-этан-1,2-диамин) ингибирует активацию NF-κB и передачу сигналов. В доклинических исследованиях Uematsu A. с соавт. применяли к мышинной модели ксенотрансплантата ММ комбинацию DANFIN с бортезомибом. По результатам исследования, использование данных препаратов снижало объем опухолевой массы более чем на 60% посредством активации апоптоза клеток ММ [65, 66].

Кобиметиниб (C21H21F3IN3O2) – препарат, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения меланомы с *BRAF*-мутацией (мутация V600E или V600K) в комбинации с вемурафенибом. Исследование III фазы комбинированного ингибирования применения *BRAF* (вемурафениба) и MEK (кобиметиниба) показало статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у пациентов с меланомой с мутацией *BRAF* по сравнению с применением только вемурафениба. При применении только вемурафениба БПВ составила 6,2 месяца, в то время как при применении комбинации БПВ – 9,9 месяца, разница в 16 недель [67].

В настоящее время проводится 2 клинических испытания с использованием кобиметиниба в качестве монотерапии и в комбинации с венетоклаксом с атезолизумабом или без него у пациентов с р/р ММ [68].

FGFR3

Мутации *FGFR3* были идентифицированы при ММ. Транслокация t(4;14) (p16.3;q32) может быть обнаружена примерно у 15–20% пациентов с ММ и приводит к эктопической экспрессии *FGFR3*. Клеточные линии миеломы с транслокацией t(4;14) высокочувствительны к ингибированию, направленному на *FGFR3* [69]. Было показано, что моноклональные антитела, нацеленные на *FGFR3*, обладают значительным ингибирующим действием на клеточную пролиферацию в t(4;14)-положительных случаях ММ. FGR1877S – моноклональное антитело человека против *FGFR3*, которое изучалось в ходе исследования I фазы. Было обнаружено, что в целом препарат хорошо переносится пациентами с р/р ММ. Нежелательные реакции не были отмечены, однако сохранение ответа на терапию в ходе лечения наблюдалось у 3 из 14 пациентов в течение 3–4 циклов [70].

Довитиниб (TKI258) является хорошо изученным неселективным ингибитором *FGFR* второго поколения. В открытом нерандомизированном исследовании II фазы довитиниб не продемонстрировал монотерапевтической активности при р/р ММ, но не может обеспечить долгосрочный ответ на проводимое лечение у части t(4;14)-позитивных пациентов [71].

Эпигенетическое ремоделирование

Нарушение регуляции эпигенетики все чаще признается в патогенезе гематологических злокачественных новообразований, и в последнее время появился ряд эпигенетических методов терапии, нацеленных на метилирование ДНК, ацетилирование и посттрансляционную модификацию гистонов [72].

■ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА» РОССИИ

С целью оценки прогностической значимости мутаций генов у пациентов с ММ в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России проведено исследование у 40 пациентов с ММ и медианой возраста 59 (51–68) лет. Длительность наблюдения составила 33 месяца с максимальным периодом наблюдения 12,5 года. Всем пациентам проведен мутационный скрининг с использованием NGS-панели зондов к 118 генам на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения. Для определения прогностической значимости всех найденных мутаций у каждого пациента была рассчитана опухолевая мутационная нагрузка (ТМВ), которая



определялась как количество мутаций на 1 мегабазу (Mb) последовательности. Количественные переменные представлены в виде Me (Q3–Q1). Данные анализировались с использованием Jamovi 2.4.8.0 (macOS).

В качестве режима терапии 1-й линии были проведены курсы CVD – 42,1%, VD – 21,1%, VMP – 7,9%, DaraVMP – 5,3%, PAD – 5,3%, другие режимы – 18,3%. Большинство пациентов после проведения 1-й линии терапии достигли частичного ответа – 51,6% (частота объективного ответа составила 79,3%), рецидив после проведенного лечения отмечался у 27,3% пациентов, прогрессирование – у 34,8%.

При проведении NGS было выявлено 484 аллельных варианта, мутировано 57 из 118 исследуемых генов. Медиана VAF составила 46,91% (10,0–50,38), медиана TMB – 5,0 мутаций/Mb. Проведенный анализ в отношении 2-летней БСВ в зависимости от величины TMB (≤ 5 мутаций/Mb и > 5 мутаций/Mb) продемонстрировал достоверные различия в группах: у пациентов с высокой TMB (> 5) 2-летняя БСВ составила 69,6% (95% ДИ 50,3–96,5), с низкой TMB (≤ 5) – 95,0% (95% ДИ 85,9–100), $p=0,046$. С другой стороны, при проведении анализа БСВ для количественных переменных (в нашем случае значение TMB для каждого пациента) точка отсечения составила 6,63 мутации/Mb, которая также продемонстрировала прогностическую значимость TMB у пациентов с ММ. Трехлетняя БСВ в группе с высокой TMB ($\geq 6,63$) составила 42,8% (95% ДИ 22,6–81,0), у пациентов с низкой TMB ($< 6,63$) – 76,7% (95% ДИ 22,6–81,0), $p=0,041$.

Наличие патогенных мутаций является неблагоприятным прогностическим параметром: 1-летняя (медиана наблюдения 12,9 месяца) БСВ у пациентов с патогенными мутациями составила 66,7% (95% ДИ 42,0–100,0), 2-летняя БСВ у пациентов без патогенных мутаций – 88,2% (95% ДИ 76,3–100,0), $p=0,078$. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: *KMT2C* (31%), *KMT2D* (18%), *APC* (15%), *RYR1* (15%), *DNMT3A* (13%), *BCR* (13%), *MGA* (13%), *ARID1A* (13%), *FAT1* (10%), *ATM* (8%). Среди всех выявленных мутаций неблагоприятное влияние на течение ММ оказывали мутации в генах *FAT1*, *NRAS* и *ATM*. При анализе выживаемости 3-летняя ОВ у пациентов с мутацией *FAT1* составила 37,5% (95% ДИ 8,4–100,0), в группе дикого типа – 77,6% (61,6–97,7), $p=0,0039$. У пациентов с мутацией гена *NRAS* 3-летняя ОВ составила 50,0% (95% ДИ 12,5–100), в группе дикого типа – 74,8%, $p=0,0043$. Для пациентов с мутацией гена *ATM* 5-летняя ОВ составила 33,6% (95% ДИ 6,7–100,0) и была значимо ниже, чем в группе дикого типа – 76,9%, $p<0,0001$.

Таким образом, высокая опухолевая мутационная нагрузка являлась негативным фактором молекулярного риска ММ, а наличие хотя бы одной патогенной мутации ухудшало прогноз у пациентов с ММ. Мутации в генах *FAT1*, *NRAS* и *ATM* оказали неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов с ММ [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное количество работ, определяющих прогностическое значение генетических факторов риска, внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов обуславливает необходимость исследования дополнительных прогностических факторов для создания программ персонализированного лечения. Последние достижения в доклинических и клинических исследованиях выявили новые aberrантные молекулярные пути при ММ. Нацеливаясь на эти пути, возможно разработать методы лечения для достижения лучших результатов с меньшим количеством побочных эффектов. Более углубленное понимание аномалий

в сигнальных путях, способствующих прогрессированию ММ, послужит дополнительной основой для разработки персонализированной терапии для пациентов. Целями для дальнейшей клинической разработки являются *BCL-2*, *MDM2*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MEK*, *JAK-STAT*, *NF-κB*, *c-MYC/WNT*, *PI3K/AKT/mTOR*, циклин *D*, *NSD2* и *BET*.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. *Multiple myeloma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases*. Moscow, 2018; 213–241 p. (in Russian)
2. DiGiuseppe J.A. Flow cytometric immunophenotyping of plasmacytic neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007;127(2):172–4.
3. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(18):1860–73.
4. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210–21.
5. De Vos J., Hose D. Rème et al. Microarray-based understanding of normal and malignant plasma cells. *Immunol. Rev.* 2006;210:86–104.
6. Davies F.E., Rawstron A.C., Owen R.G., Morgan G.J. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2002;15(1):197–222.
7. Rusanova E.B., Kurtova A.V., Stepanova N.V. et al. The method of immunofixation in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov*. 2008;15(1):68–72. (in Russian)
8. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition*. Lyon: IARC Press; 2017. 592 p.
9. Castaneda O., Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *ActaMedAcad.* 2019;48(1):57–67. doi: 10.5644/ama2006-124.242
10. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* 2007 Dec;139(5):730–43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x
11. Gong L., Qiu L., Hao M. Novel Insights into the Initiation, Evolution, and Progression of Multiple Myeloma by Multi-Omics Investigation. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 24;16(3):498. doi: 10.3390/cancers16030498
12. Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu., et al. Characteristics of bone marrow environment in multiple myeloma before and after treatment. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):112–8. (in Russian)
13. Chebykina D.A., Kunevich E.O., Kuvshinov A.Yu. et al. Features of molecular landscape of multiple myeloma. *Bulletin of Hematology*, 2024;20(2).
14. Roesch S., Rapp C., Dettling S., Herold-Mende C. When Immune Cells Turn Bad-Tumor-Associated Microglia/Macrophages in Glioma. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:436.
15. Yahfoufi N., Alsadi N., Jami M., Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018;10:1618. Harmer, D.; Falank, C.; Reagan, M.R. Interleukin-6 Interweaves the Bone Marrow Microenvironment, Bone Loss, and Multiple Myeloma. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018, 9, 788.
16. Manier S., Sacco A., Leleu X., et al. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:157496.
17. Hideshima T., Bergsagel P.L., Kuehl W.M., Anderson K.C. Advances in biology of multiple myeloma: Clinical applications. *Blood*. 2004;104:607–618.
18. Chubar A.V., Erukashvily N.I. Mesenchymal stem cells: role in the formation of hematocarcinological niche. *Tsitologiya*. 2020;62(11):763–72. doi: 10.31857/S0041377120110024
19. Hideshima T., Anderson K.C. Signaling Pathway Mediating Myeloma Cell Growth and Survival. *Cancers*. 2021;13:216.
20. Miao Y.R., Thakkar K., Cenik C., et al. Developing High-Affinity Decoy Receptors to Treat Multiple Myeloma and Diffuse Large B Cell Lymphoma. *J. Exp. Med.* 2022;219:e20220214.
21. Omer M.H., Shafqat A., Ahmad O., et al. Bispecific Antibodies in Hematological Malignancies: A Scoping Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4550. doi: 10.3390/cancers15184550
22. Terpos E., Zamagni E., Lentzsch S., et al. Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e119–e130.
23. Erukashvily N.I., Belik L.A., Semenova N.Y., et al. Transcription of WNT Genes in Hematopoietic Niche's Mesenchymal Stem Cells in Multiple Myeloma Patients with Different Responses to Treatment. *Genes*. 2023;14:1097. <https://doi.org/10.3390/genes14051097>
24. De Jong M.M.E., Kellermayer Z., Papazian N., et al. The Multiple Myeloma Microenvironment Is Defined by an Inflammatory Stromal Cell Landscape. *Nat. Immunol.* 2021;22:769–780.
25. Ikeda S., Abe F., Matsuda Y., et al. Hypoxia-inducible hexokinase-2 enhances anti-apoptotic function via activating autophagy in multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2020;111:4088–101. doi: 10.1111/cas.14614
26. Wong A.H.-H., Shin E.M., Tergaonkar V., Chng W.-J. Targeting NF-κB Signaling for Multiple Myeloma. *Cancers*. 2020;12:2203.
27. Chang S.H., Luo S., Thomas T.S., et al. Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31;109(5):djw264. doi: 10.1093/jnci/djw264
28. Ichii M., Hosen N. Current understanding of myelomatous mesenchymal stromal cells extended through advances in experimental methods. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):25. DOI: 10.3390/cancers13010025
29. Morris E.V., Suchacki K.J., Hocking J., et al. Myeloma Cells Down-Regulate Adiponectin in Bone Marrow Adipocytes Via TNF-Alpha. *J Bone Miner Res.* 2020 May;35(5):942–955. doi: 10.1002/jbmr.3951
30. Kuhn D.J., Berkova Z., Jones R.J. et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor to overcome bortezomib resistance in preclinical models of multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(16):3260–70. doi: 10.1182/blood-2011-10-386789
31. Castaneda O., Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *ActaMedAcad.* 2019;48(1):57–67. doi: 10.5644/ama2006-124.242
32. Abdallah N., Rajkumar S.V., Greipp P., et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):1–9. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5
33. Walker B.A., Mavrommatis K., Wardell C.P., et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(6):587–97. doi: 10.1182/blood-2018-03-840132
34. Benson D.M. Jr. Checkpoint inhibition in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):528–33. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.528



35. Aksenova A.Y., Zhuk A.S., Lada A.G., et al. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. *Cancers*. 2021;13(23):5949. doi: 10.3390/cancers13235949
36. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548–67. doi: 10.1002/ajh.25791
37. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A., et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun*. 2015;6:6997. doi: 10.1038/ncomms7997
38. Xie Z., Chng W.J. NSD2: Role and therapeutic opportunities in multiple myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:636514. doi: 10.1155/2014/636514
39. Rustad E.H., Yellapantula V., Leongamornlert D., et al. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–14. doi: 10.1038/s41467-020-15740-9
40. Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M., et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4,14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630–4. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3945.
41. Bullwinkle E.M., Parker M.D., Bonan N.F. et al. Adipocytes contribute to the growth and progression of multiple myeloma: Unraveling obesity related differences in adipocyte signaling. *Cancer Lett*. 2016;380(1):114–21. doi: 10.1016/j.canlet.2016.06.010
42. Abdallah N., Rajkumar S.V., Greipp P., et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020;10(8):1–9. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5
43. Goldman-Mazur S., Vesole D.H., Jurczynski A. Clinical implications of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. *ActaHaematol Pol*. 2021;52(1):18–28. doi: 10.5603/AHP.2021.0004
44. Cardona-Benavides I.J., de Ramon C., Gutierrez N.C. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells*. 2021;10(2):336. doi: 10.3390/cells10020336
45. Rajkumar V.S. Multiple myeloma: selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease> (accessed 23.03.2022)
46. Sessa M., Cavazzini F., Cavallari M., et al. Tangle of genomic aberrations drives multiple myeloma and correlates with clinical aggressiveness of the disease: a comprehensive review from a biological perspective to clinical trial results. *Genes*. 2020;11(12):1–24. doi: 10.3390/GENES11121453
47. Shi L., Wang S., Zangari M., et al. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance. *Oncotarget*. 2010;1(1):22–33. doi: 10.18632/ONCOTARGET.105
48. Minguela A., Vasco-Mogorron M.A., Campillo J.A., et al. Predictive value of 1q21 gain in multiple myeloma is strongly dependent on concurrent cytogenetic abnormalities and first-line treatment. *Am J Cancer Res*. 2021;11(9):4438.
49. Giri S., Huntington S.F., Wang R., et al. Chromosome 1 abnormalities and survival of patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4(10):2245–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001425
50. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers*. 2021;13(2):1–16. doi: 10.3390/cancers13020256
51. Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y., et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*. 2006;108(5):1724–32. doi: 10.1182/blood-2006-03-009910
52. Walker B.A., Boyle E.M., Wardell C.P., et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3911–20. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1503
53. Castaneda O., Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *ActaMedAcad*. 2019;48(1):57–67. doi: 10.5644/ama2006-124.242
54. Chesi M., Brents L.A., Ely S.A., et al. Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):729–36. doi: 10.1182/blood.v97.3.729
55. Zhu J., Wang M., Yu Y., et al. A novel PI3K inhibitor PIK-C98 displays potent preclinical activity against multiple myeloma. *Oncotarget*. 2015;6:185–95.
56. Chng W., Gonzalez-Paz N., Price-Troska T., et al. Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:2280.
57. Mulligan G., Lichter D.L., Di Bacco A., et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood*. 2014;123:632–9.
58. Annunziata C.M., Hernandez L., Davis R.E., et al. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression. *Blood*. 2011;117:2396–404.
59. Popovic R., Licht J.D. MEK and MAF in myeloma therapy. *Blood*. 2011;117:2300–2.
60. Andrulis M., Lehnert N., Capper D., et al. Targeting the BRAF V600E mutation in multiple myeloma. *Cancer Discov*. 2013;3:862–9.
61. Kawano M., Hirano T., Matsuda T., et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature*. 1988;332:83–5.
62. Shuai K. The STAT family of proteins in cytokine signaling. *ProgBiophysMolBiol*. 1999;71:405–22.
63. Chatterjee M., Stühmer T., Herrmann P., et al. Combined disruption of both the MEK/ERK and the IL-6R/STAT3 pathways is required to induce apoptosis of multiple myeloma cells in the presence of bone marrow stromal cells. *Blood*. 2004;104:3712–21.
64. Monaghan K., Khong T., Burns C., Spencer A. The novel JAK inhibitor CYT387 suppresses multiple signalling pathways, prevents proliferation and induces apoptosis in phenotypically diverse myeloma cells. *Leukemia*. 2011;25:1891.
65. Zhang Z., Mao H., Du X., et al. A novel small molecule agent displays potent antimyeloma activity by inhibiting the JAK2-STAT3 signaling pathway. *Oncotarget*. 2016;7:9296–308.
66. Alas S., Bonavida B. Inhibition of constitutive STAT3 activity sensitizes resistant non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma to chemotherapeutic drug-mediated apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2003;9:316–26.
67. Kumar S., Kaufman J.L., Gasparetto C., et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11,14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130:2401–9.
68. Kim J.Y., Kee H.J., Choe N.W., et al. Multiple-myeloma-related WHSC1/NSD2 isoform RE-IIBP is a histone methyltransferase with transcriptional repression activity. *Mol Cell Biol*. 2008;28:2023–34.
69. Hinz M., Krappmann D., Eichner A., et al. NF-κB function in growth control: regulation of cyclin D1 expression and G0/G1-to-S-phase transition. *Mol Cell Biol*. 1999;19:2690–8.
70. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348:2609–17.
71. Uematsu A., Kido K., Manabe E. et al. DANFIN functions as an inhibitor of transcription factor NF-κB and potentiates the antitumor effect of bortezomib in multiple myeloma. *BiochemBiophys Res Commun*. 2018;495(3):2289–2295. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.142
72. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–76. doi: 10.1056/NEJMoa1408868