

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.10>

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Обзор

Аметова Л.О.^{1,*}, Кузьмичева А.О.², Шатрова К.М.³, Эминов Э.Э.⁴, Калиберденко В.Б.⁵, Аблаев А.Б.⁶, Асанова С.Л.⁷, Мушинский Д.В.⁸, Волкова В.В.⁹, Бариева Л.С.¹⁰¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;⁵ORCID : 0000-0003-1693-3190;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация⁵ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ametova-lilya[at]bk.ru)

Аннотация

На данный момент необходимы новые подходы к стратификации пациентов с множественной миеломой на основе прогноза и принятия терапевтических решений, или прогнозирования, поскольку в настоящее время лечение пациентов проводится одинаково, независимо от индивидуальных факторов риска или характеристик заболевания. Однако, несмотря на новые и усовершенствованные биомаркеры для определения прогноза пациентов, в настоящее время недостаточно информации для использования биомаркеров для усиления, ослабления или полной смены лечения, а также для воздействия на биологию конкретного пациента с помощью так называемого прогнозирования. Постоянно растущее число и усложнение классов препаратов для лечения множественной миеломы повысили эффективность лечения, поэтому клинически значимые биомаркеры должны быть актуальными в эпоху таких новых методов терапии. Таким образом, разработка биомаркеров для лечения множественной миеломы стремительно развивается благодаря новым технологиям и терапевтическим подходам, а также более глубокому пониманию биологии опухолей и индивидуальному подходу к лечению пациентов.

Ключевые слова: множественная миелома, стадирование, диагностика, эффективность терапии.

PROGNOSTIC BIOMARKERS IN MULTIPLE MYELOMA

Review article

Ametova L.O.^{1,*}, Kuzmicheva A.O.², Shatrova K.M.³, Eminov E.E.⁴, Kaliberdenko V.B.⁵, Ablaev A.B.⁶, Asanova S.L.⁷, Mushinskiy D.V.⁸, Volkova V.V.⁹, Barieva L.S.¹⁰¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;⁵ORCID : 0000-0003-1693-3190;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation⁵ S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (ametova-lilya[at]bk.ru)

Abstract

New approaches are currently needed for the stratification of multiple myeloma patients based on prognosis and therapeutic decision-making, or prognostication, as patients are currently treated in the same way regardless of individual risk factors or disease characteristics. However, despite new and improved biomarkers to determine patient prognosis, there is currently insufficient information to use biomarkers to enhance, attenuate, or completely change treatment, and to influence the biology of a particular patient through so-called prognostication. The ever-increasing number and complexity of multiple myeloma drug classes have improved treatment efficacy, so clinically relevant biomarkers should be relevant in an era of such novel therapies. Thus, the development of biomarkers for the treatment of multiple myeloma is rapidly advancing due to new technologies and therapeutic approaches, as well as a better understanding of tumour biology and personalized patient care.

Keywords: multiple myeloma, staging, diagnosis, effectiveness of therapy.**Введение**

Множественная миелома (ММ) – это неизлечимое злокачественное заболевание кроветворной системы, вызванное неконтролируемой пролиферацией неопластических плазматических клеток. Это второй по распространенности рак крови: ежегодно в мире диагностируют около 140 000 новых случаев, а в Австралии в 2018 году было диагностировано 1876 новых случаев [1]. Несмотря на последние достижения в области терапии, 10-летняя выживаемость составляет всего 17% [2]. При ММ сложный комплекс генетических и эпигенетических изменений приводит к неопластической трансформации плазматических клеток, что приводит к их неконтролируемому росту в костном мозге (КМ) и секреции большого количества нефункциональных моноклональных антител (известных как парапротеины или М-белки) в кровотоки [3], [4]. Основными клиническими проявлениями ММ являются развитие остеолитических поражений костей, приводящих к болям в костях и переломам, гиперкальциемия, почечная недостаточность и нарушения, связанные с поражением костного мозга. ММ включает в себя целый спектр клинических вариантов, начиная от доброкачественной моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ) и вялотекущей ММ (ВММ) и заканчивая более агрессивными, диссеминированными формами ММ и плазмноклеточным лейкозом. Несмотря на то, что появление ингибиторов протеасом, таких как бортезомиб и карфилзомиб, а также иммуномодулирующих препаратов (IMiD), таких как леналидомид, позволило увеличить общую выживаемость (ОВ) с

3 до 6 лет за последние два десятилетия, рецидивы обычно случаются. Таким образом, необходимы новые подходы к более точной оценке рисков у пациентов с ММ для составления прогноза и выбора терапии, поскольку большинство пациентов лечатся одинаково, независимо от индивидуальных факторов риска [1], [4].

Современные системы прогнозирования стадирования

В 2014 году Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) пересмотрела определение и диагностические критерии ММ [7]. Пересмотренное определение включает пациентов, у которых наблюдаются симптомы, связанные с наличием одного или нескольких критериев CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и поражения костей), а также пациентов, у которых отсутствуют критерии CRAB, но при этом в костном мозге содержится более 60% клональных плазматических клеток, соотношение вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей в сыворотке крови составляет более 100 или имеется более одного очагового поражения размером более 5 мм на МРТ скелета [7].

Первая система стадирования по Дьюри-Сэлмону включала критерии CRAB и уровень парапротеина для прогнозирования; однако её применение затруднено из-за противоречий в интерпретации количества поражений костей, в то время как повышенный уровень креатинина в сыворотке крови и низкий уровень гемоглобина могут быть вызваны причинами, не обязательно связанными с ММ [8]. В 2005 году была разработана Международная система стадирования (ISS), в которой используются только прогностические биомаркеры альбумин и β 2-микроглобулин [9]. На момент создания ISS хорошо справлялся со своей задачей, но не мог стабильно предсказывать клинические исходы в эпоху новых препаратов, при этом не было различий в общей выживаемости между группами с разной стадией заболевания [9]. Более того, более высокие значения β 2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) коррелируют с более низкой выживаемостью и связаны с большей опухолевой нагрузкой; однако на них также влияют почечная недостаточность и другие сопутствующие заболевания, которые могут искажать результаты и ограничивать полезность этих биомаркеров. Чтобы преодолеть эти трудности, в пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS) также использовались β 2-микроглобулин и ЛДГ, но с добавлением цитогенетических показателей высокого риска [10]. Наличие цитогенетических признаков высокого риска по результатам флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) автоматически классифицирует пациента как имеющего III стадию заболевания, независимо от повышения уровня ЛДГ или β 2-микроглобулина. Реакцию на лечение обычно отслеживают с помощью измерения уровня парапротеина в сыворотке или моче, а также с помощью измерения уровня свободных лёгких цепей в сыворотке, если соотношение вовлечённых и невовлечённых свободных лёгких цепей является аномальным. За небольшой группой пациентов с несекреторной ММ, у которых отсутствуют эти измеримые биомаркеры в сыворотке, наблюдают с помощью измерения процента плазматических клеток, а в последнее время – с помощью МРТ или ПЭТ/КТ [11]. К сожалению, ни одна из этих систем стадирования, разработанных для составления прогнозов, не подходит для принятия терапевтических решений и, таким образом, не обладает прогностической способностью.

Бессимптомные стадии MGUS и SMM обычно характеризуются более низким процентом злокачественных плазматических клеток и более низким уровнем сывороточного белка М, лёгких цепей и других традиционных диагностических биомаркеров. МНО-синдром наблюдается примерно у 3,5% населения в возрасте старше 50 лет и прогрессирует до ММ примерно у 1% пациентов в год [1], [2]. При МНО-синдроме риск выше и составляет 10% в год в течение первых 5 лет, 3% в год в течение последующих 3 лет и 1% в дальнейшем [1], [2]. До недавнего времени не существовало надёжных биомаркеров для разделения пациентов с МНО-синдромом на тех, у кого высокий, и тех, у кого низкий риск прогрессирования до ММ. Модель клиники Майо и испанская модель были разработаны для более точного прогнозирования у пациентов с ММ и вместе с тем предложили новые критерии для выявления ММ с высоким риском [12], [13]. Более того, испанская группа по изучению миеломы смогла показать, что у пациентов с ММ с высоким риском, получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном, наблюдалось замедление прогрессирования и увеличение ОВ по сравнению с наблюдением, что свидетельствует о применении прогностических биомаркеров в общей модели [14].

Тяжелые и легкие цепи как прогностический фактор

В настоящее время уровень свободных лёгких цепей (FLC) в сыворотке крови измеряют для постановки диагноза ММ, мониторинга терапевтического ответа, определения полного ответа (ПО) и прогнозирования рецидива при олигосекреторной ММ [11]. Более того, аномальное соотношение вовлечённых и невовлечённых FLC, по-видимому, является точным прогностическим фактором прогрессирования у пациентов с SMM, а также выживаемости и терапевтического ответа у пациентов с ММ [11], [14]. Аномальное соотношение FLC перед трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ASCT) предсказывало раннее прогрессирование заболевания после трансплантации, а снижение уровня FLC на треть в течение 30 или 60 дней предсказывало благоприятный прогноз [9], [10]. Прогностическая ценность FLC не зависела от транслокаций высокого риска, таких как $t(4;14)$ и $t(14;16)$, хотя они были положительно коррелированы [11]. Поскольку ММ характеризуется пространственной и временной клональной неоднородностью, определение уровня сывороточного М-белка и FLC, вероятно, отражает общую распространённость ММ в организме [12]. Более того, измерение FLC может быть даже более информативным, чем определение уровня сывороточного М-белка, в плане прогнозирования. По сравнению с рецидивом ММ, связанным только с повышением уровня М-белка, рецидив, определяемый только по повышению уровня FLC, предсказывает более быстрое наступление рецидива, повышенный риск прогрессирования и смертность [13], [14]. Диагностическая и прогностическая полезность методов визуализации. Исследование костного мозга и другие традиционные методы определения стадии ММ не учитывают пространственную неоднородность заболевания, поэтому для получения более полной информации о распространённости заболевания требуются методы визуализации. Рентгенография скелета уже давно используется для выявления литических поражений костей, однако она не позволяет обнаружить внекостное

заболевание или поражение спинного мозга при ММ и не чувствительна к выявлению небольших литических поражений [5]. Исследование скелета, по сути, было заменено более чувствительными методами визуализации, включая низкодозную компьютерную томографию всего тела, магнитно-резонансную томографию и ^{18}F -фтордезоксиглюкозный (ФДГ) ПЭТ/КТ, которые в настоящее время включены в критерии диагностики и оценки ответа на лечение [14]. Компьютерная томография позволяет выявить ранние деструктивные поражения костей, но не может выявить активную ММ в областях предшествующей деструкции, а также внекостные очаги ММ [5], [8]. С другой стороны, МРТ достаточно чувствительна, чтобы выявить раннюю инфильтрацию костного мозга, позволяет отличить доброкачественные остеолитические поражения от злокачественных и полезна для определения характера и степени поражения костного мозга при ММ [9]. При бессимптомной ММ выявление хотя бы одного очага поражения, диффузной инфильтрации костного мозга и инфильтрации костного мозга на 20% и более предсказывает прогрессирование до симптоматической ММ [3]. ФДГ-ПЭТ обладает теми же преимуществами, что и МРТ, однако результаты получаются в более сжатые сроки, в то время как КТ показывает раннюю деструкцию костей [6]. Таким образом, ПЭТ/КТ представляется идеальным методом визуализации как для стадирования заболевания, так и для наблюдения [11], [13]. Метаболическая реакция и количество очаговых поражений, выявленных с помощью ПЭТ/КТ у пациентов с впервые диагностированной ММ после лечения, имеют независимое прогностическое значение [10]. Таким образом, эти новые методы визуализации способны точно отличать ММ на ранней стадии от МГО и ММЛ, при которых рентгеновские снимки обычно дают отрицательный результат, и лучше прогнозируют прогрессирование заболевания.

Маркеры костного обмена как прогностические и диагностические маркеры

Эти маркеры можно разделить на две категории: фрагменты коллагена, высвобождающиеся из костного матрикса в процессе разрушения, и ферменты, высвобождающиеся из остеобластов или остеокластов. Их можно использовать в качестве неинвазивных инструментов для выявления и оценки риска заболеваний скелета и реакции на антирезорбтивное лечение [6]. Биомаркеры, отражающие опосредованную остеокластами деградацию коллагена, такие как N-концевой сшивающий телопептид коллагена 1-го типа (NTX), C-концевой сшивающий телопептид коллагена 1-го типа (CTX), C-концевой сшивающий телопептид коллагена 1-го типа, образующийся под действием металлопротеиназы (ICTP), и дезоксипиридинолин, предоставляют информацию о процессе ремоделирования и отражают обмен веществ в костной ткани всего организма [7]. Уровни NTX в моче, CTX в сыворотке крови и ICTP в сыворотке крови повышены у пациентов с ММ и коррелируют с прогрессирующим остеолитическим заболеванием костей [14]. Более того, уровни NTX в моче и ICTP в сыворотке крови коррелируют с риском осложнений со стороны скелета, выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью [3], [12]. Наконец, проколлаген типа 1N-пропептид и проколлаген типа 1C-пропептид коррелируют с формированием новой костной ткани, в то время как лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANKL) и остеопротегерин также являются важными маркерами костного обмена, которые нормализуются после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11], [12].

Заключение

По-прежнему существует большой интерес и значительный прогресс в выявлении биомаркеров, которые помогают определять прогноз и подбирать лечение для пациентов с ММ. В будущем мы будем двигаться в сторону прецизионной медицины и индивидуального подхода к лечению пациентов. Возможно, для подбора терапии и прогнозирования потребуется комплексный подход, включающий клинические, серологические, визуализирующие, генетические и белковые биомаркеры, и в настоящее время проводятся исследования новых биомаркеров, таких как микроРНК, некодирующие РНК и события сплайсинга. Кроме того, рассматривается наличие функциональных событий, таких как активирующие мутации в ключевых сигнальных путях, например, мутации *KRAS* и *BRAF* в сигнальном пути MAPK. Важно также понимать динамическое и меняющееся клиническое влияние множественных клонов, субклонов, их эволюцию и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих клонов, на исход заболевания у каждого пациента с ММ.

Постоянно растущее число и сложность классов препаратов для лечения ММ, в том числе иммунотерапевтические подходы, такие как биспецифические моноклональные антитела, конъюгаты «антитело-лекарственное средство» и CAR-T-клетки, которые не только нацелены на злокачественные плазматические клетки, но и задействуют иммунную систему, значительно повысили частоту ответа у пациентов с ММ. В конечном итоге клинически значимые биомаркеры должны быть актуальны в эпоху таких новых методов лечения, которые в некоторых случаях могут улучшить прогноз у пациентов с ММ, имеющих традиционно неблагоприятный прогноз. Более того, чтобы улучшить достигнутый на сегодняшний день огромный прогресс, в исследования внедряются высокопроизводительные технологии, а методы на основе массивов уступают место методам на основе секвенирования. Параллельно разрабатываются новые методы биоинформатики для детального анализа большого объема полученных данных. Таким образом, разработка биомаркеров ММ стремительно развивается благодаря новым технологиям и терапевтическим подходам, основанным на более глубоком понимании биологии ММ и индивидуальном подходе к лечению пациентов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.10.1>**Conflict of Interest**

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.10.1>**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Rollig C. Multiple myeloma / C. Rollig, S. Knop, M. Bornhauser // *Lancet*. — 2015. — Vol. 385, № 9983. — P. 2197–2208.
2. Kumar S.K. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients / S.K. Kumar, A. Dispenzieri, M.Q. Lacy [et al.] // *Leukemia*. — 2014. — Vol. 28, № 5. — P. 1122–1128.
3. Morgan G.J. The genetic architecture of multiple myeloma / G.J. Morgan, B.A. Walker, F.E. Davies // *Nat Rev Cancer*. — 2012. — Vol. 12, № 5. — P. 335–348.
4. Wallington-Beddoe C.T. Resistance to proteasome inhibitors and other targeted therapies in myeloma / C.T. Wallington-Beddoe, M. Sobieraj-Teague, B.J. Kuss [et al.] // *Br J Haematol*. — 2018. — Vol. 182, № 1. — P. 11–28.
5. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Ther*. — 2001. — Vol. 69, № 3. — P. 89–95.
6. Strimbu K. What are biomarkers? / K. Strimbu, J.A. Tavel // *Curr Opin HIV AIDS*. — 2010. — Vol. 5, № 6. — P. 463–466.
7. Rajkumar S.V. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol*. — 2014. — Vol. 15, № 12. — P. 538–548.
8. Durie B.G. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival / B.G. Durie, S.E. Salmon // *Cancer*. — 1975. — Vol. 36, № 3. — P. 842–854.
9. Greipp P.R. International staging system for multiple myeloma / P.R. Greipp, J. San Miguel, B.G. Durie [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2005. — Vol. 23, № 15. — P. 3412–3420.
10. Palumbo A. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2015. — Vol. 33, № 26. — P. 2863–2869.
11. Kumar S. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K. C. Anderson [et al.] // *Lancet Oncol*. — 2016. — Vol. 17, № 8. — P. 328–346.
12. Kyle R.A. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma / R.A. Kyle, E.D. Remstein, T.M. Therneau [et al.] // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 356, № 25. — P. 2582–2590.
13. Perez-Persona E. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells / E. Perez-Persona, M.B. Vidriales, G. Mateo [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 110, № 7. — P. 2586–2592.
14. Mateos M.V. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma / M.V. Mateos, M.T. Hernandez, P. Giraldo [et al.] // *N Engl J Med*. — 2013. — Vol. 369, № 5. — P. 438–447.