

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-104-113>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕМОДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.И. Ключагина^{1,2}, П.А. Зейналова^{1,3}, Е.Г. Громова², Т.Т. Валиев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Юлия Ивановна Ключагина klyuchagina92@mail.ru

Введение. Почечная недостаточность — самое частое осложнение множественной миеломы (ММ), при этом гемодиализзависимая почечная недостаточность (ГДЗПН) диагностируется в 2–4 % случаев. Почечная недостаточность, связанная с ММ, потенциально обратима. ГДЗПН ассоциирована с низкими показателями общей выживаемости, повышенным риском развития осложнений и ранней смерти, низким качеством жизни пациентов с ММ.

Цель исследования — проанализировать результаты терапии больных впервые диагностированной ММ, осложненной ГДЗПН. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных 39 пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной ГДЗПН (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ < 15 мл/мин/1,73 м²), получавших комплексную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2000 г. по декабрь 2020 г.

Результаты. В качестве индукционной противоопухолевой терапии 25 (64,1 %) пациентов получили схемы на основе бортезомиба: 13 (33,3 %) — VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), 12 (30,8 %) — VCP (бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон); 14 (35,9 %) пациентов получили химиотерапию по схемам VAD (винкристин + доксорубицин + преднизолон), VMCP (винкристин + мелфалан + циклофосфамид + преднизолон), CD (циклофосфамид + преднизолон). Семи (17,9 %) пациентам выполнена высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом 5 (71,4 %) из них получили бортезомибсодержащие схемы (VCD, VCP), а 2 (28,6 %) — химиотерапию по схеме VAD. При оценке эффективности индукционной противоопухолевой терапии общего гематологического ответа достигли 19 (48,7 %) пациентов, общего почечного ответа — 23 (59 %). Данные ответы статистически значимо чаще достигаются при использовании бортезомибсодержащих режимов по сравнению с программами, в которые не включен ингибитор протеасомы ($p = 0,021$ и $p = 0,049$ соответственно). При медиане наблюдения 19 мес (95 % доверительный интервал 1–64 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 15 мес (95 % доверительный интервал 8–26 мес), медиана общей выживаемости — 29 мес (95 % доверительный интервал 9–47 мес). Согласно результатам многофакторного анализа, данные показатели были выше в группе больных, которым была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ($p = 0,015$ и $p = 0,018$ соответственно).

Заключение. Применение схем на основе бортезомиба у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, ассоциировано с большей вероятностью достижения как гематологического, так и почечного ответа. Выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Ключевые слова: множественная миелома, гемодиализзависимая почечная недостаточность

Для цитирования: Ключагина Ю.И., Зейналова П.А., Громова Е.Г., Валиев Т.Т. Результаты лечения больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. MD-Onco 2024;4(3):104–113.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-104-113>

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY SEVERE RENAL FAILURE REQUIRING HEMODIALYSIS

Yu.I. Kliuchagina^{1,2}, P.A. Zeynalova^{1,3}, E.G. Gromova², T.T. Valiev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Yulia Ivanovna Kliuchagina klyuchagina92@mail.ru

Background. Renal failure (RF) is the most common complication of multiple myeloma (MM), and severe RF requiring hemodialysis is diagnosed in 2–4 % of cases. RF associated with MM is potentially reversible. Severe RF requiring hemodialysis is associated with low overall survival rates, increased risk of complications and early death, low quality of life for patients.

Aim. To analyze treatment results of newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis.

Materials and methods. We analyzed data of 39 patients with newly diagnosed MM and severe RF requiring hemodialysis (CKD-EPI <15 mL/min/1.73 m²) who underwent combination therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between January 2000 and December 2020.

Results. As induction therapy, 25 (64.1 %) patients received bortezomib-based regimens: 13 (33.3 %), VCD (bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone); 12 (30.8 %), VCP (bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone); 14 (35.9 %) patients received chemotherapy: VAD (vincristine + doxorubicin + prednisolone), VMCP (vincristine + melphalan + cyclophosphamide + prednisolone), CD (cyclophosphamide + prednisolone). Seven (17.9 %) patients underwent high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation, 5 (71.4 %) patients from this group received bortezomib-based regimens (VCD, VCP), and 2 (28.6 %) – chemotherapy (VAD). After induction therapy, 19 (48.7 %) patients achieved objective hematologic response, and 23 (59 %) patients achieved objective renal response. The use of bortezomib-based induction therapy significantly increased the likelihood of achieving both hematologic and renal responses ($p = 0.021$ and $p = 0.049$, respectively) compared with the use of regimens without bortezomib. With a median follow-up of 19 months (95 % confidence interval 1–64 months), median progression-free survival was 15 months (95 % confidence interval: 8–26 months), median overall survival was 29 months (95 % confidence interval: 9–47 months). Multivariate analysis showed statistical significance of the effect of receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation on progression-free survival and overall survival ($p = 0.015$ and $p = 0.018$, respectively).

Conclusion. Using bortezomib-based regimens in newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis is associated with greater likelihood of achieving both hematologic and renal responses. Performing autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival and overall survival.

Keywords: multiple myeloma, severe renal failure requiring hemodialysis

For citation: Kliuchagina Yu.I., Zeynalova P.A., Gromova E.G., Valiev T.T. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by severe renal failure requiring hemodialysis. MD-Onco 2024;4(3):104–13. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-104-113>

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Почечная недостаточность (ПН) – одно из самых частых проявлений симптоматической ММ, которое выявляют у 20–50 % пациентов с впервые диагностированной ММ, при этом 2–4 % пациентов с ММ манифестируют развитием острого почечного повреждения с потребностью в проведении заместительной почечной терапии [2]. При рецидиве ММ ПН диагностируется у 25 % пациентов, не имевших ее в дебюте [3]. Согласно критериям Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), ПН при ММ устанавливается при уровне креатинина >177 мкмоль/л (>2 мг/дл) или снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин/1,73 м² [4, 5]. ПН – фактор неблагоприятного прогноза течения ММ. Нарушение почечной функции ассоциировано с повышенным риском развития токсичности и осложнений, связанных с лечением, ранней летальностью, низкими показателями общей выживаемости (ОВ) [6, 7]. У пациентов с ММ, осложненной гемодиализзависимой ПН (ГДЗПН), медиана ОВ составляет <1 года [8]. Также наличие ПН влияет на выбор противоопухолевой

терапии как в 1-й линии, так и при последующих рецидивах. ПН ассоциирована с более частыми госпитализациями пациента, ухудшением его качества жизни и повышенными финансовыми затратами на лечение [9].

Среди причин развития поражения почек у пациентов с ММ более чем в 50 % случаев выявляют миеломную каст-нефропатию, которую диагностируют, когда повышенная продукция свободных легких цепей (СЛЦ) превышает способность клеток канальцев к их эндоцитозу и деградации [5, 10]. Согласно критериям IMWG, только ПН, вызванная миеломной каст-нефропатией, рассценивается как событие, определяющее миелому, и является одним из показаний для инициации противоопухолевой терапии [4].

Своевременная диагностика и ранняя инициация комплексной терапии являются залогом успешного лечения пациентов с ММ, осложненной ПН. Незамедлительно должны быть начаты симптоматическое лечение, противоопухолевая терапия, рассмотрен вопрос об инициации заместительной почечной терапии для элиминации повышенного уровня СЛЦ в сыворотке крови [5]. Восстановление почечной функции – одна из главных терапевтических задач лечения пациентов с ММ, осложненной ПН. Достижение почечного ответа (ПО) и независимости от гемодиализа (ГД) коррелирует с лучшими показателями ОВ, повышает качество жизни

пациентов [11]. Необратимость ПН коррелирует со снижением ОВ у пациентов с ММ [12, 13]. Для системной терапии необходимо выбирать препараты, не требующие коррекции доз в зависимости от уровня СКФ: это прежде всего высокие дозы дексаметазона и бортезомиб. Бортезомиб – первый в своем классе обратимый и селективный ингибитор протеасомы 26S – мультисубъединичного белкового комплекса, который разрушает белки, участвующие во многих клеточных процессах, включая регуляцию клеточного цикла, активацию транскрипционных факторов и апоптоз. Наличие ПН не влияет на безопасность и эффективность бортезомиба. При его применении не требуется модификации дозы препарата в зависимости от СКФ [14].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия, применение которых привело к значимому увеличению ОВ, у пациентов с ПН в дебюте ММ она остается низкой [15].

Согласно результатам проведенных исследований и клиническим наблюдениям, использование моноклонального анти-CD38-антитела даратумумаба в терапии больных впервые диагностированной ММ, а также при развитии рецидивов или рефрактерном течении ММ, осложненной ПН, улучшило как непосредственные, так и отдаленные результаты. Применение даратумумаба приводит к снижению частоты сеансов ГД, увеличивает вероятность достижения ПО и независимости от ГД в обеих когортах пациентов [16, 17]. ГДЗПН не является противопоказанием для проведения высокодозной химиотерапии на основе мелфалана с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При сохранении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендуемая доза мелфалана составляет 140 мг/м² [2].

Цель исследования – проанализировать результаты терапии больных впервые диагностированной ММ, осложненной ГДЗПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 39 пациентов с подтвержденным диагнозом впервые диагностированной ММ, осложненной ГДЗПН (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), у которых проводилась противоопухолевая терапия, сеансы заместительной почечной терапии в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с января 2000 г. по декабрь 2020 г. Медиана наблюдения за пациентами на момент проведения анализа составила 19 (1–125) мес. СКФ рассчитывали с использованием формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек) [18]. Для постановки диагноза использовали стандартные критерии IMWG [4]. Высокий цитогенетический риск устанавливали при выявлении методом

флуоресцентной гибридизации *in situ* цитогенетических аномалий t(4;14), t(14;16), del(17p).

Показанием к началу противоопухолевого лечения служило диагностирование любого из критериев симптомокомплекса CRAB (hypercalcaemia, renal impairment, anemia, bone disease). Оценку гематологического ответа (ГО) и ПО проводили согласно единым критериям IMWG. Оценка ПО основана на определении СКФ до и после терапии. Полный ПО (ППО) констатируют при увеличении СКФ >60 мл/мин/1,73 м² при исходном уровне креатинина <50 мл/мин/1,73 м²; частичный (ЧПО) – при увеличении СКФ с <15 до 30–59 мл/мин/1,73 м²; а минимальный (МПО) – при увеличении СКФ с <15 до 15–29 мл/мин/1,73 м² или с 15–29 до 30–59 мл/мин/1,73 м² [5, 19].

Сеансы ГД проводили на оборудовании Fresenius (Германия) с использованием стационарного (4008) или мобильного (Multifiltrat) варианта. У 5 (7 %) пациентов применяли высокопоточные гемодиализаторы с полисульфовыми мембранами EMiC2 (Fresenius, Германия) с площадью поверхности мембраны 1,8 м². Сосудистый доступ обеспечивали установкой в бедренную (18 (56 %)), подключичную (12 (38 %)) или яремную вену (2 (6 %)) перфузионного катетера.

Данные о нежелательных явлениях проводимой индукционной противоопухолевой терапии выбраны из первичной медицинской документации. Степень тяжести нежелательного явления классифицировали в соответствии с критериями STCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.5.0 [20].

Статистический анализ. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении описание проводили с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95 % доверительного интервала (ДИ), а при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. В случае с категориальными данными использовали описание с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Эффективность лечения анализировали с помощью оценки частоты достижения общего ГО (ОГО) и общего ПО (ОПО). ОГО включал достижение полной ремиссии, очень хорошей частичной ремиссии и частичной ремиссии. ОПО включал достижение ППО, ЧПО и МПО. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определяли как время от даты инициации противоопухолевой терапии до рецидива, прогрессирования или смерти от любой причины. ОВ определяли как время от даты начала терапии ММ до даты смерти от любой причины или даты последнего визита. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего визита. Показатели ВБП и ОВ пациентов рассчитаны с помощью метода Каплана–Майера. Результаты исследования подтвер-

гались статистической обработке с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23.0 и StatTech v.4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 58 (42–76) лет, 10 (25,6 %) пациентов были старше 65 лет. Большая

часть (23 (59 %) из 39) пациентов – мужчины. Статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≥ 3 на момент госпитализации установлен у 26 (66,7 %) пациентов. Чаще всего ($n = 24$ (61,5 %)) встречались пациенты с секрецией парапротеина IgG. В соответствии с ISS (International Staging System, Международная система стадирования) у 36 (92,3 %) пациентов установлена III стадия. Стадирование по R-ISS (Revised International Staging System, пересмотренная Международная си-

Таблица 1. Общая характеристика первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой

Table 1. Characteristics of hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma

Показатель Parameter	Значение ($n = 39$) Value ($n = 39$)	Показатель Parameter	Значение ($n = 39$) Value ($n = 39$)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	58 (42–76)	Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	81,7 (48–123)
Старше 65 лет, n (%) >65 years, n (%)	10 (25,6)	Уровень кальция в сыворотке крови >2,65 ммоль/л, n (%) Serum calcium level >2.65 mmol/L, n (%)	18 (46,2)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	23 (59)	Уровень $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л, n (%) $\beta 2$ microglobulin level ≥ 5.5 mg/L, n (%)	28 (71,8)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):		Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), ЕД/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	407 (171–2290)
2	13 (33,3)	Медиана уровня креатинина (диапазон), мкмоль/л Median creatinine level (range), μ mol/L	631 (448–2138)
3	15 (38,5)	Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПИ), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	6,96 (1,95–9,86)
4	11 (28,2)	Цитогенетический риск, n (%): Cytogenetic risk, n (%):	
Тип М-протеина, n (%): M-protein type, n (%):		высокий* high*	4 (10,2)
A	2 (5,1)	стандартный standard	15 (38,5)
G	24 (61,5)	нет данных no data	20 (51,2)
D	1 (2,6)	Остеодеструктивный синдром, n (%): Osteolysis syndrome, n (%):	
G + A только СЛЦ only FLC	11 (28,2)	экстрamedулярные плазмоцитомы extramedullary plasmacytomas	1 (2,6)
Медиана уровня М-протеина (диапазон), г/л Median M-protein level (range), g/L	37,1 (1–80,19)	костные плазмоцитомы bone plasmacytomas	10 (25,6)
Тип СЛЦ, n (%): FLC type, n (%):		Медиана плазматических клеток в миелограмме (диапазон), % Median of plasma cells (range), %	44,8 (12–98)
к	26 (66,7)		
λ	13 (33,3)		
Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови (диапазон), мг/л Median serum FLC level (range), mg/L	3950 (1225–77 670)		
Медиана уровня белка Бенс-Джонса в моче (диапазон), г/сут Median Bence-Jones protein level in urine (range), g/day	1,64 (0,043–13)		
Стадия по ISS, n (%): ISS stage, n (%):			
II	1 (2,6)		
III	36 (92,3)		
нет данных no data	2 (5,2)		
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS stage, n (%):			
II	3 (7,7)		
III	19 (48,7)		
нет данных no data	17 (43,6)		

*Наличие del(17p), t(4;14), t(14;16).
Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; СЛЦ – свободные легкие цепи; ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная Международная система стадирования; СКД-ЕПИ – рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек.
*Presence of del(17p), t(4;14), t(14;16).
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FLC – free light chains; ISS – International Staging System, R-ISS – Revised International Staging System; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

стема стадирования) проведено у 22 (74,4 %) пациентов ввиду отсутствия данных о цитогенетическом исследовании или уровне лактатдегидрогеназы в дебюте заболевания у 17 (25,6 %) пациентов.

Гиперкальциемия диагностирована у 18 (46,2 %) больных. Медиана уровня креатинина в сыворотке крови составила 631 мкмоль/л при максимальном уровне 2138 мкмоль/л; медиана уровня СКФ (СКД-ЕРІ) – 6,96 (1,95–9,86) мл/мин/1,73 м². Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови составила 3950 (1225–77 670) мг/л. Среди 39 исследуемых пациентов цитогенетическое исследование аспирата костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выполнено у 19 (48,7 %) больных. У 4 (10,2 %) пациентов выявлена t(4;14), относящаяся к мутациям высокого цитогенетического риска; 15 (38,5 %) пациентов отнесены в группу стандартного цитогенетического риска, среди них у 6 (15,4 %) выявлена t(11;14). Экстрамедуллярные

плазмочитомы в дебюте заболевания, подтвержденные гистологически, с локализацией в печени и правой молочной железе диагностированы у 1 (2,6 %) пациентки.

Сведения об особенностях проведения 1-й линии терапии ММ представлены в табл. 2. Медиана времени от старта ГД до инициации противоопухолевой терапии составила 1 (0–9) день. При этом в среднем требовалось проведение 14 (2–78) сеансов до достижения независимости от ГД. Медиана времени до независимости от ГД составила 18 (3–315) дней. В качестве индукционной противоопухолевой терапии 25 (64,1 %) пациентов получили схемы на основе бортезомиба: 13 (33,3 %) – VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), 12 (30,8 %) – VCP (бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон). Интенсификация противоопухолевой терапии в связи с недостаточным эффектом произведена у 9 (23,1 %) пациентов. В соответствии

Таблица 2. Основные характеристики комплексной терапии первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Table 2. Characteristics of combination therapy in hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma

Показатель Parameter	Значение (n = 39) Value (n = 39)	Показатель Parameter	Значение (n = 39) Value (n = 39)
Медиана времени от старта гемодиализа до начала индукционной терапии (диапазон), дни Median time from the start of hemodialysis to the start of induction therapy (range), days	1 (0–9)	частичная ремиссия partial remission	16 (41)
Медиана числа сеансов гемодиализа (диапазон) Median number of hemodialysis sessions (range)	14 (2–78)	стабилизация stabilization	9 (23,1)
Медиана времени до достижения независимости от гемодиализа (диапазон), дни Median time to independence from hemodialysis (range), days	18 (3–315)	прогрессирование progression	7 (17,9)
Индукционная противоопухолевая терапия, n (%): Induction therapy, n (%):		не оценено not rated	4 (10,3)
VCD	12 (30,8)	Индукционная летальность (первые 60 дней), n (%) Induction mortality (first 60 days), n (%)	4 (10,3)
VCP	6 (15,4)	Почечный ответ, n (%): Renal response, n (%):	
CD	11 (28,2)	полный почечный ответ complete renal response	5 (12,8)
VAD	8 (20,5)	частичный почечный ответ partial renal response	6 (15,4)
VMCP	2 (5,2)	минимальный почечный ответ minimal renal response	12 (30,8)
Интенсификация индукционной противоопухолевой терапии, n (%): Intensification of induction therapy, n (%):		нет ответа no response	12 (30,8)
VCD	1 (2,6)	не оценено not rated	4 (10,3)
VCP	6 (15,4)	Высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК, n (%) High-dose chemotherapy and auto-HSCT, n (%)	7 (17,9)
VAD	2 (5,2)		
нет	30 (76,9)		
по			
Оценка после 3–4 курсов индукционной терапии, n (%): Evaluation after 3–4 courses of induction therapy, n (%):			
полная ремиссия complete remission	1 (2,6)		
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	2 (5,2)		

Примечание. VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; VCP – бортезомиб + циклофосфамид + преднизолон; CD – циклофосфамид + дексаметазон; VAD – винкристин + доксорубин + преднизолон; VMCP – винкристин + мелфалан + циклофосфамид + преднизолон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VCP – bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone; CD – cyclophosphamide + dexamethasone; VAD – vincristine + doxorubicin + prednisolone; VMCP – vincristine + melphalan + cyclophosphamide + prednisolone; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

с критериями IMWG при оценке эффективности после 3–4 курсов индукционной противоопухолевой терапии общего ГО достигли 19 (48,7 %) пациентов: из них полная ремиссия зафиксирована у 1 (2,6 %), очень хорошая частичная ремиссия – у 2 (5,2 %), частичная ремиссия – у 16 (41 %); стабилизация диагностирована у 9 (23,1 %) пациентов, прогрессирование заболевания – у 7 (17,9 %), эффект не оценен у 4 (10,3 %) пациентов. Индукционная летальность составила 10,3 %.

Общего ПО достигли 23 (59 %) пациента, в том числе ППО – 5 (12,8 %), ЧПО – 6 (15,4 %), МПО – 12 (30,8 %). У 12 (30,8 %) пациентов отсутствовал ПО после 3–4 курсов индукционной противоопухолевой терапии, у 4 (10,3 %) пациентов эффект не оценен. Семи (17,9 %) пациентам выполнена высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК. Все пациенты на момент выполнения ауто-ТГСК достигли как минимум МПО и не нуждались в проведении сеансов ГД.

Структура нежелательных явлений, наблюдавшихся в процессе проведения индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, представлена на рис. 1. В группу с развитием анемического синдрома не включались случаи, когда анемия (уровень гемоглобина <80 г/л) диагностировалась в дебюте заболевания и являлась одним из критериев симптомокомплекса CRAB. Среди гематологических нежелательных явлений наиболее часто наблюдались нейтропения III–IV степени (33,3 %), фебрильная нейтропения (15,4 %). В структуре инфекционных осложнений преобладала пневмония, эпизоды которой были диагностированы в 41 % случаев. У 3 (7,7 %) пациентов выявлена сенсорная нейропатия, обусловленная применением винкристиносодержащего режима VAD у 1 пациента и бортезомибсодержащего режима VCD – у 2.

Проведен анализ зависимости достижения ОГО и ОПО от применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН. Согласно полученным данным, при сравнении показателей достижения ОГО в зависимости от применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии статистически значимо больше (64,1 %) случаев достижения ОГО у пациентов, получивших в качестве режима индукции ремиссии бортезомибсодержащие схемы, по сравнению с пациентами (30,8 %), у которых использовались схемы без включения бортезомиба ($p = 0,021$). При сопоставлении показателей достижения ОПО в зависимости от применяемых схем индукционной противоопухолевой терапии статистически значимо чаще (77,8 %) отмечено достижение ОПО при применении бортезомибсодержащих схем по сравнению со схемами без включения бортезомиба (42,9 %) ($p = 0,049$).

Проведен анализ ВБП и ОВ у исследуемой группы больных. Рецидив или прогрессирование заболевания развились у 23 (58,9 %) пациентов за наблюдаемый период. Медиана ВБП составила 15 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 8–26 мес), 3-летняя ВБП – 24,4 % (95% ДИ 10,9–40,8 %) (рис. 2). По результатам анализа медиана ОВ составила 29 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 9–47 мес), 3-летняя ОВ – 39,2 % (95 % ДИ 22,5–55,6 %) (рис. 3). При медиане наблюдения за пациентами 19 мес (95 % ДИ 1–64 мес) умерли 26 (66,7 %). У 19 (48,7 %) больных причиной смерти стало прогрессирование заболевания, у 2 (5,2 %) – сепсис, у 1 (2,6 %) – геморрагический инфаркт головного мозга, у 1 (2,6 %) – сопутствующие заболевания, 2 (5,2 %) пациента умерли вследствие развития тромбоэмболии легочной артерии.

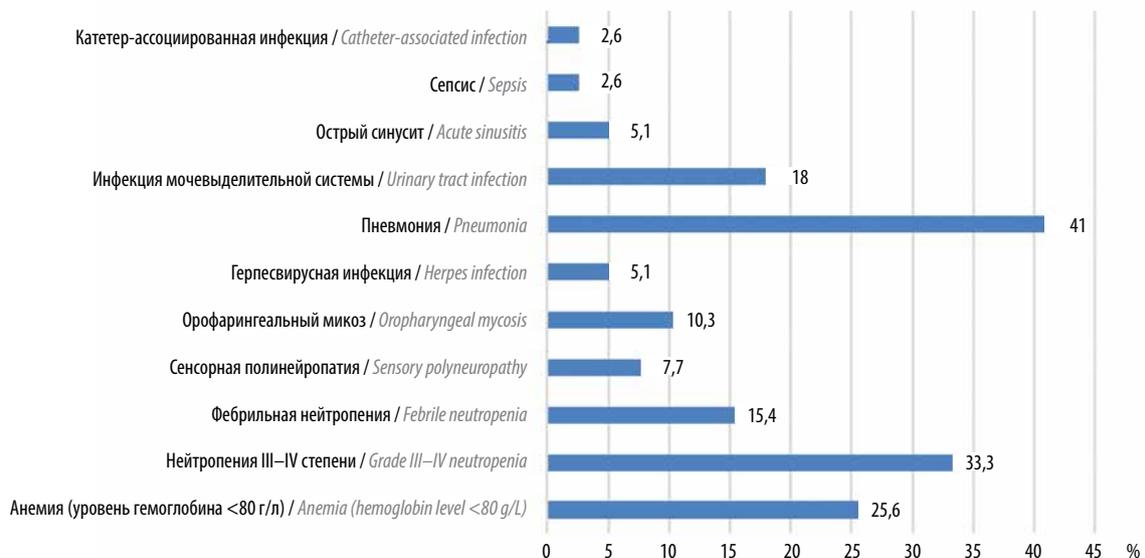
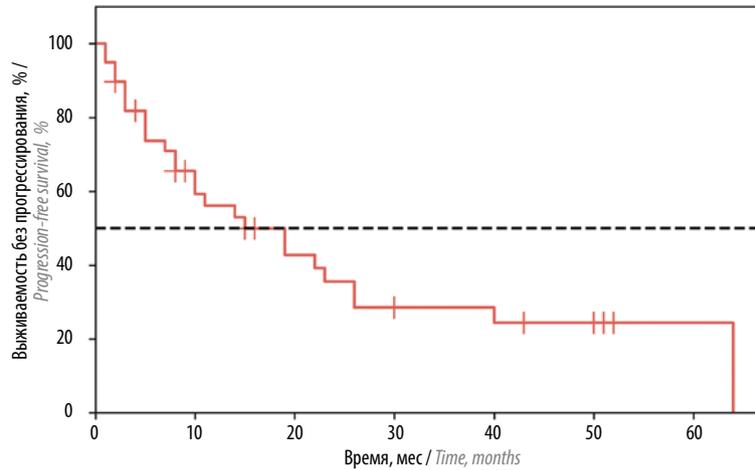


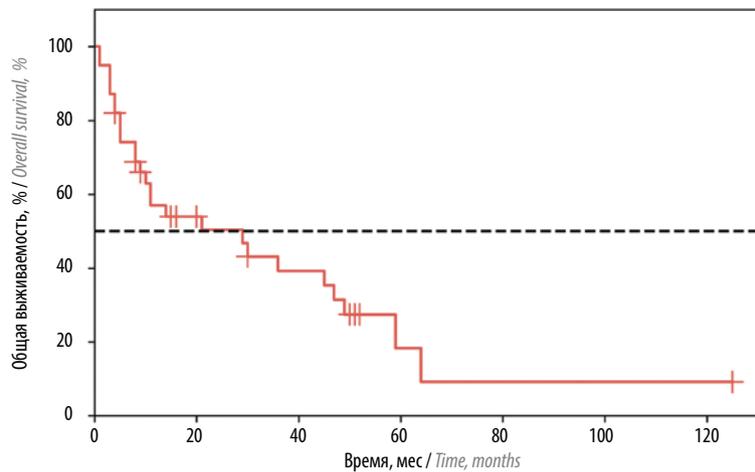
Рис. 1. Структура осложнений индукционной противоопухолевой терапии у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Fig. 1. Complications of induction therapy in hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Наблюдения / Observations	39	19	12	7	6	4	1
Цензурированные / Censored	0	5	7	8	8	10	13
События / Events	0	15	20	24	25	25	25

Рис. 2. Кривая выживаемости без прогрессирования первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Fig. 2. Progression-free survival of hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

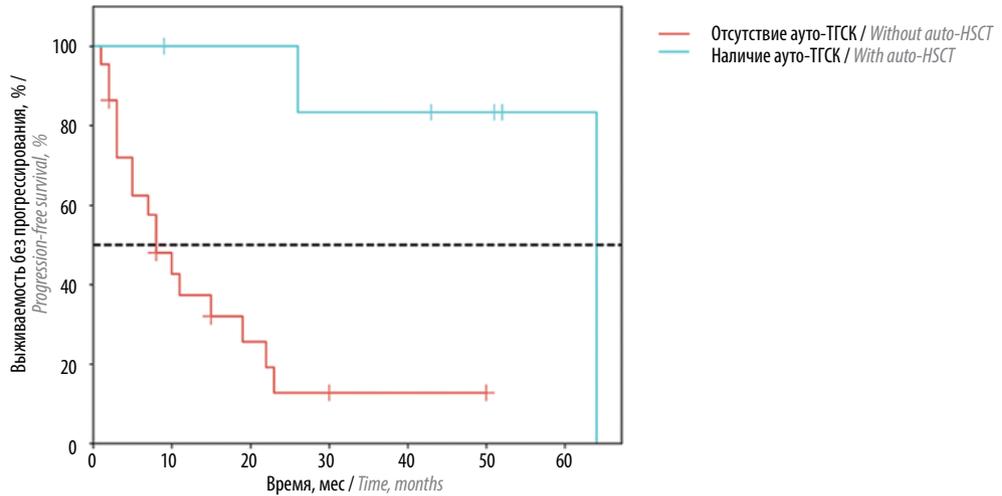
Наблюдения / Observations	39	15	10	2	1	1	1
Цензурированные / Censored	0	7	8	12	12	12	12
События / Events	0	17	21	25	26	26	26

Рис. 3. Кривая общей выживаемости первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Fig. 3. Overall survival of hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma

Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на ВБП и ОВ у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН. Согласно его результатам, данные показатели были выше в группе больных, которым была выполнена ауто-ТГСК ($p = 0,015$ и $p = 0,018$ соответственно).

Медиана ВБП в группе пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК, составила 64 мес (95 % ДИ 26–64 мес), а в группе без ауто-ТГСК – 8 мес (95 %

ДИ 3–19 мес). Трехлетняя ВБП составила 83,3 % (95 % ДИ 27,3–97,5 %) и 12,8 % (95 % ДИ 2,3–32,7 %) соответственно ($p = 0,009$) (рис. 4). Медиана ОВ в группе пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК, составила 64 мес (95 % ДИ 29 мес – не достигнута), а в группе без ауто-ТГСК – 9 мес (95 % ДИ 4–36 мес). Трехлетняя ОВ составила 83,3 % (95 % ДИ 27,3–97,5 %) и 28,3 % (95 % ДИ 12,1–47 мес) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 5).

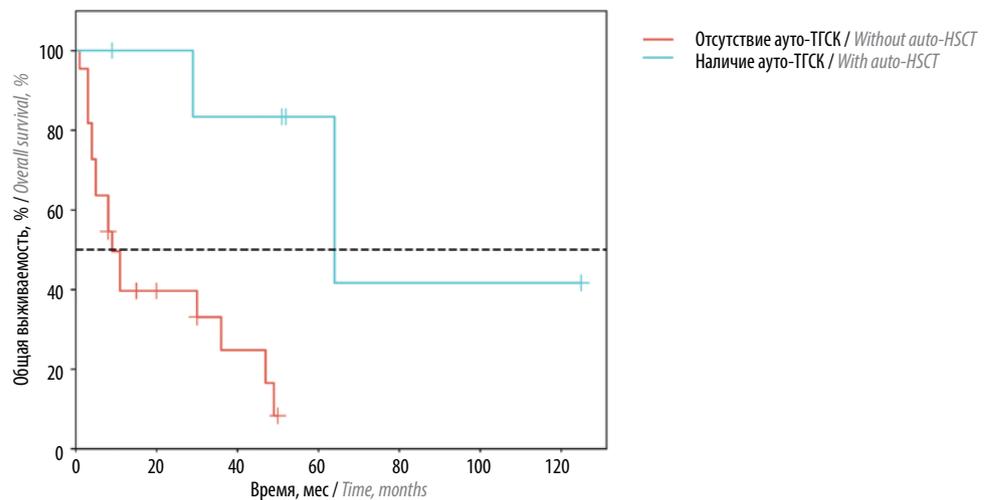


Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Отсутствие ауто-ТГСК / Without auto-HSCT							
Наблюдения / Observations	22	8	4	1	1	0	0
Цензурированные / Censored	0	2	3	4	4	5	5
События / Events	0	12	15	17	17	17	17
Наличие ауто-ТГСК / With auto-HSCT							
Наблюдения / Observations	7	6	6	5	5	4	1
Цензурированные / Censored	0	1	1	1	1	2	5
События / Events	0	0	0	1	1	1	1

Рис. 4. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой

Fig. 4. Progression-free survival depending on the performance of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Отсутствие ауто-ТГСК / Without auto-HSCT							
Наблюдения / Observations	22	6	3	0	0	0	0
Цензурированные / Censored	0	3	4	5	5	5	5
События / Events	0	13	15	17	17	17	17
Наличие ауто-ТГСК / With auto-HSCT							
Наблюдения / Observations	7	6	5	2	1	1	1
Цензурированные / Censored	0	1	1	4	4	4	4
События / Events	0	0	1	1	2	2	2

Рис. 5. Кривая общей выживаемости в зависимости от выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой

Fig. 5. Overall survival depending on the performance of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in hemodialysis-dependent patients with newly diagnosed multiple myeloma

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи в терапии ММ, поиск оптимальных подходов к лечению ММ, осложненной ГДЗПН, которая наблюдается в дебюте заболевания в 2–4 % случаев, остается актуальной задачей. В связи с низкой ОВ, высокой частотой развития осложнений и повышенным риском смерти целесообразно выполнение ранней диагностики с последующим началом противоопухолевой терапии бортезомибсодержащими режимами наряду с сопроводительным лечением и проведением сеансов ГД в кратчайшие сроки. Такая тактика, по данным ряда исследователей, способствует быстрой элиминации СЛЦ, достижению ПО, что имеет решающее значение для улучшения эффективности лечения этой категории пациентов [21–23].

Результаты нашего исследования показали преимущество бортезомибсодержащих индукционных режимов в достижении как ОГО, так и ОПО по сравнению с программами терапии, в которых этот ингибитор протеасом не применялся, что полностью согласуется с данными литературы [24]. Важным аспектом прове-

денного анализа представляется влияние ауто-ТГСК на результаты терапии и показатели выживаемости. В этой группе пациентов отмечены статистически значимо бóльшие ВБП и ОВ, зафиксированы углубление противоопухолевого ответа и улучшение почечной функции, что также согласуется с данными литературы и определяет целесообразность применения такого подхода [5, 25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение программ противоопухолевой терапии с включением бортезомиба наряду с выполнением сеансов ГД в группе больных впервые диагностированной ММ, осложненной ГДЗПН, увеличивает вероятность достижения быстрого ГО и приводит к улучшению почечной функции, углублению ПО с последующим достижением независимости от ГД. Такой подход к терапии в этой группе пациентов, включающий этап ауто-ТГСК у пациентов моложе 65–70 лет, способствует увеличению показателей ВБП, ОВ и значимо улучшает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
Mendeleva L.P., Votiakova O.M., Rekhina I.G. et al. Multiple myeloma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
- Dimopoulos M.A., Merlini G., Bridoux F. et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023;24(7):e293–311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1
- Gavriatopoulou M., Terpos E., Kastritis E., Dimopoulos M.A. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(16):2165–77. DOI: 10.1080/14656566.2016.1236915
- Rajkumar S., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
- Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E. et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25(1):195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483
- Hari P., Romanus D., Luptakova K. et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol* 2018;9(2):138–44. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.09.007
- Haynes R., Read S., Collins G.P. et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):419–26. DOI: 10.1093/ndt/gfp488
- Braet P., Sartò G.V.R., Pirovano M. et al. Treatment of acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J* 2021;15(5):873–84. DOI: 10.1093/ckj/sfab292
- Bridoux F., Leung N., Belmouaz M. et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* 2021;99(3):570–80. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010
- Gonsalves W., Leung N., Rajkumar S.V. et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5(3):e296. DOI: 10.1038/bcj.2015.20
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства. *Терапевтический архив* 2017;89(7):112–7. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
Rekhina I.G., Mendeleva L.P. Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: questions and proofs. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(7):112–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
- Tsakiris D.J., Stel V.S., Finne P. et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1200–6. DOI: 10.1093/ndt/gfp679
- Oortgiesen B.E., Azad R., Hemmelder M.H. et al. The impact of the introduction of bortezomib on dialysis independence in multiple myeloma patients with renal impairment: a nationwide Dutch population-based study. *Haematologica* 2018;103(7):e311–4. DOI: 10.3324/haematol.2017.184754
- Rakshit S., Bansal R., Kapoor P. et al. Factors associated with renal impairment at diagnosis in multiple myeloma with survival trends over last two decades. *Blood* 2021;138(suppl 1):1630. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153512>
- Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение. *MD-Onco* 2023;3(3):48–56. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
Ryabukhina Yu.E., Zeinalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of daratumumab in therapy of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by dialysis-dependent kidney failure:

- literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(3):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
17. Jeyaraman P., Bhasin A., Dayal N. et al. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma. Blood Res 2020;55(1):65–7. DOI: 10.5045/br.2020.55.1.65
 18. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in Ann Intern Med 2011;155(6):408]. Ann Intern Med 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
 19. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 20. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
 21. Roussou M., Kastritis E., Christoulas D. et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. Leuk Res 2010;34(10):1395–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.04.024
 22. Ecotièrre L., Thierry A., Debiais-Delpech C. et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients [published correction appears in Nephrol Dial Transplant 2016;31(5):850]. Nephrol Dial Transplant 2016;31(1):64–72. DOI: 10.1093/ndt/gfv283
 23. Hutchison C.A., Cockwell P., Stringer S. et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol 2011;22(6):1129–36. DOI: 10.1681/ASN.2010080857
 24. Zhu W., Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore) 2016;95(46):e5202. DOI: 10.1097/MD.0000000000005202
 25. Antlanger M., Dust T., Reiter T. et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. BMC Cancer 2018;18(1):1008. DOI: 10.1186/s12885-018-4926-0
 26. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Haematologica 2014;99(1):148–54. DOI: 10.3324/haematol.2013.087585

Вклад авторов

Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

Yu.I. Kliuchagina, P.A. Zeynalova, E.G. Gromova, T.T. Valiev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.И. Ключагина / Yu.I. Kliuchagina: <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 24–23 от 07.12.2023.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 24–23 dated 07.12.2023.

The patients gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 15.07.2024. **Принята к публикации:** 23.08.2024. **Опубликована онлайн:** 11.09.2024.

Article submitted: 15.07.2024. **Accepted for publication:** 23.08.2024. **Published online:** 11.09.2024.