

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-28-35

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ D-Rd В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКИ 75 ЛЕТ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, Ф.М. Аббасбейли¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Н.А. Купрышина³, А.Г. Жуков¹

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Множественная миелома – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений. Благодаря пониманию молекулярно-биологических основ патогенеза множественной миеломы достигнуты значительные успехи в лечении пациентов группы стандартного, а также высокого цитогенетического риска, в том числе достижение полной ремиссии. Однако не у всех пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования. Необходимость в более точной оценке глубины противоопухолевого ответа, прогнозировании длительности выживаемости без прогрессирования и наступления рецидива способствовала появлению метода определения минимальной остаточной болезни (МОБ). Анализ основан на выявлении фенотипически aberrантных клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга после проведенной лекарственной терапии. МОБ-негативный статус в настоящее время является значимым прогностическим фактором. В ряде проведенных исследований показана высокая эффективность даратумумаба в достижении МОБ-негативного статуса у пожилых пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, высокий цитогенетический риск, пациенты, не являющиеся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, первая линия терапии, даратумумаб, МОБ-негативный статус

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М., Зейналова П.А. и др. Эффективность программы D-Rd в первой линии терапии пациентки 75 лет с множественной миеломой высокого цитогенетического риска. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2022;2(3):28–35. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-28-35

EFFECTIVENESS OF D-Rd PROGRAM IN THE FIRST LINE THERAPY OF A 75-YEAR-OLD FEMALE PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA WITH HIGH-RISK CYTOGENETICS. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, F.M. Abbasbeyli¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, N.A. Kupryshina³, A.G. Zhukov¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Multiple myeloma is a B-cell lymphoproliferative disorder. Morphological substrate of the disorder are plasma cells producing monoclonal immunoglobulin, and the disorder is characterized by heterogeneity of clinical manifestations. Due to the understanding of molecular and biological basics of multiple myeloma pathogenesis, significant success was achieved in treatment of the standard

and high-risk cytogenetics groups including full remission. However, not all patients show long-term progression-free survival. Necessity of more accurate evaluation of the extent of antitumor response, prognosis of progression-free survival and recurrence development led to minimal residual disease (MRD) testing. The analysis is based on detection of phenotypically aberrant clonal plasma cells in bone marrow aspirate after drug treatment. Currently, MRD-negative status is a significant prognostic factor. In some studies, high effectiveness of daratumumab in achievement of MRD-negative status in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma was demonstrated.

Keywords: multiple myeloma, high cytogenetic risk, patients who are not candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation, first line therapy, daratumumab, MRD-negative status

For citation: Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Zeynalova P.A. et al. Effectiveness of D-Rd program in the first line therapy of a 75-year-old female patient with multiple myeloma with high-risk cytogenetics. Clinical observation. MD-Onco 2022;2(3):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-28-35

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфопротрофиеративное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений [1, 2]. Во многом это обусловлено различными хромосомными нарушениями. Понимание молекулярных основ патогенеза ММ способствовало распределению пациентов в группы риска в зависимости от тех или иных хромосомных aberrаций с последующим выбором оптимальной программы терапии. Так, при выявлении t(4;14), t(14;16) и del(17p) больного относят к группе высокого цитогенетического риска [3, 4].

Современная тактика ведения пациентов разного возраста с ММ различна и предполагает включение в программу лечения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в случае, если больному менее 65 лет и у него нет значимой сопутствующей патологии. Для остальных пациентов оптимальным является проведение лекарственной противоопухолевой терапии без этапа высокодозной химиотерапии с аутоТГСК [1].

Программы терапии у пожилых пациентов с впервые выявленной ММ включают комбинации лекарственных препаратов с различным механизмом действия (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды), эффективность которых подтверждена в различных исследованиях [1, 5–7].

Изучение особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток при ММ, отличительных признаков клональных и нормальных плазматических клеток позволяет выявлять минимальную остаточную (резидуальную) болезнь (МОБ). В последнее время стало известно, что определение МОБ способствует более точной оценке эффективности проведенного лечения и прогнозированию продолжительности достигнутой ремиссии [8, 9].

В ряде исследований было показано, что достижение МОБ-негативного статуса свидетельствует о более глубоком ответе на терапию, связанном с увеличением как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости [10–12].

Поиск новых лекарственных препаратов, действие которых обеспечивает достижение МОБ-негативного статуса и увеличение ВБП пациентов с ММ, способствовал появлению моноклонального антитела даратумумаба, направленного против белка CD38, экспрессируемого на поверхности опухолевых клеток. Его эффективность в терапии больных ММ, как впервые выявленной, так и в рецидиве, была продемонстрирована в ряде исследований [13–15].

Способность даратумумаба вызывать глубокий и продолжительный ответ обусловлена его антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, антителозависимым клеточным фагоцитозом и комплементзависимой цитотоксичностью [16].

В одном из крупных рандомизированных исследований, проведенном Т. Фасон и соавт., включившем 737 пациентов с впервые выявленной ММ, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, сравнили эффективность 2 режимов терапии. В одной группе пациенты получали лечение леналидомидом с дексаметазоном (режим Rd), в другой группе к этой комбинации был добавлен даратумумаб. При анализе полученных результатов (медиана наблюдения 28 мес) было выявлено, что в группе пациентов, получавших даратумумаб, ВБП значительно выше, а показатели полного ответа и МОБ-негативного статуса более чем в 3 раза выше по сравнению с группой, в которой даратумумаб не применялся. Однако в подгруппе пациентов с высоким цитогенетическим риском, получивших даратумумаб, ВБП оказалась не такой высокой, как в подгруппе со стандартным цитогенетическим риском [17, 18].

Отсутствие большого числа проспективных исследований эффективности применения даратумумаба в комплексной терапии пожилых пациентов с впервые выявленной ММ высокого цитогенетического риска вызывает несомненный интерес к каждому наблюдению.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 75 лет с впервые выявленной ММ высокого цитогенетического риска. Оценена эффективность проводимой терапии в режиме D-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) после 2 циклов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 75 лет, впервые обратилась в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в январе 2022 г. с клинической картиной болевого синдрома в области спины и костях скелета, который появился около 2 лет назад и значительно усилился за последние 2 мес.

По данным компьютерной томографии позвоночника были выявлены патологические компрессионные переломы тел Th₆- и Th₇-позвонков.

В связи с подозрением на злокачественный опухолевый процесс пациентка была направлена на позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. По результатам исследования в костях скелета выявлены множественные остеолитические очаги с наличием мягкотканых структур (наиболее массивные: в области тела правой подвздошной кости, размером 52 × 51 мм, и III ребра справа, размером 93 × 39 мм), множественные патологические переломы ребер, правой ключицы и патологические компрессионные переломы тел Th₆- и Th₇-позвонков.

В клиническом анализе крови: уровень гемоглобина – 112 г/л, лейкоцитов – 5,7 × 10⁹/л без сдвига лейкоцитарной формулы, тромбоцитов – 232 × 10⁹/л, скорость оседания эритроцитов – 8 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: уровень общего белка – 60 г/л, кальция – 2,24 ммоль/л, альбумина – 43,5 г/л, креатинина – 70 мкмоль/л, мочевой кислоты – 144 мкмоль/л, мочевины – 3,16 ммоль/л, щелочной фосфатазы – 284 Ед/л, лактатдегидрогеназы – 283 Ед/л.

При иммунохимическом исследовании выявлена секреция белка Бенс-Джонса λ-типа (в сыворотке крови – 2,8 г/л, выделение с мочой – 2,28 г/сут).

Больной была выполнена пункция костного мозга с цитологическим (рис. 1), иммунологическим и ци-

тогенетическим (флуоресцентная гибридизация *in situ*) исследованиями, а также трепанобиопсия из подвздошной кости с последующим гистологическим исследованием.

По данным цитологического исследования: костный мозг клеточный. Количество клеток плазмочитарного ряда увеличено до 40,4 %, преобладают молодые формы. Встречаются 2- и 3-ядерные формы плазмочитов, скоплений не найдено. Гранулоцитарный росток сужен до 29 %, эритроидный сохранен. Мегакариоциты в достаточном количестве. Картина костного мозга соответствует поражению при ММ.

Выполнено иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга. Выявлено, что плазматические клетки aberrантны по экспрессии маркеров CD45, CD19 и CD56 (рис. 2–5).

При цитогенетическом исследовании (флуоресцентная гибридизация *in situ*) в 8,0–10,0 % проанализированных плазматических клеток костного мозга выявлены амплификация локуса гена *CKS1B/1q21* (1 дополнительный сигнал) и амплификация локуса гена *MYEOV/11q13.3* (1 дополнительный сигнал). Делеция локусов генов *DLEU/13q14.2*, *LAMP/13q34* обнаружена в 11,0 % клеток. В 7,0 % клеток выявлена делеция *TP53/17p13*, что соответствует пороговому значению (70); рекомендовано динамическое наблюдение. Транслокации *t(11;14)(q13.3;q32.3)*, *t(4;14)(p16;q32)* не выявлены.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга из подвздошной кости (рис. 6) обнаружены интерстициальные скопления клеток с морфологией плазмобластов и зрелых плазмочитов. Гистологическая картина в большей степени соответствует интерстициальному поражению костного мозга плазмочиточной миеломой.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ММ Бенс-Джонса

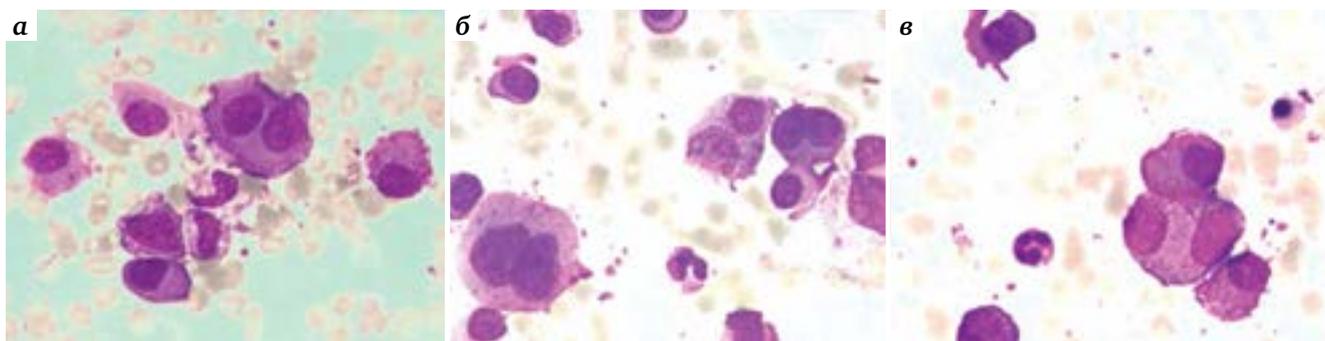


Рис. 1. Цитологическое исследование аспирата костного мозга (окраска по Романовскому–Гимзе, ×100). Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками: а – единичные 2-ядерные плазмочиты; б – «уродливые» и 2-ядерные плазматические клетки; в – отдельные небольшие скопления плазмочитов

Fig. 1. Cytological study of bone marrow aspirate (Romanovsky–Giemsa staining, ×100). Multiple myeloma. Plasma cell infiltration of the bone marrow: а – individual binucleated plasma cells; б – “ugly” and binucleated plasma cells; в – distinct small plasma cell aggregates

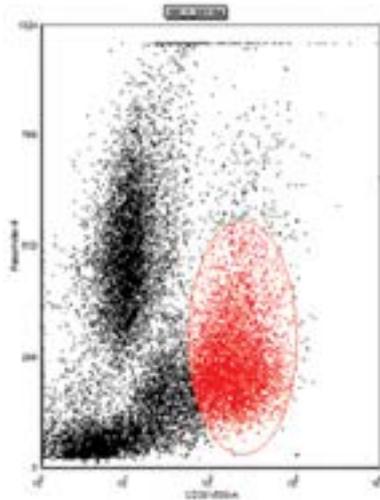


Рис. 2. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом)

Fig. 2. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red)

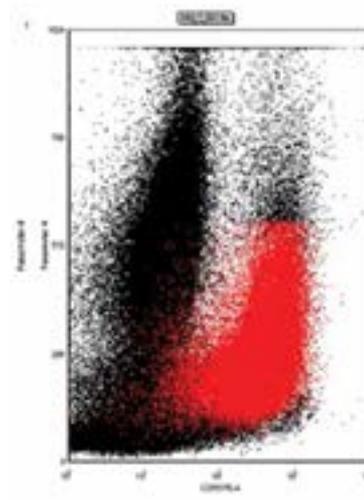


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD56 на плазматических клетках, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

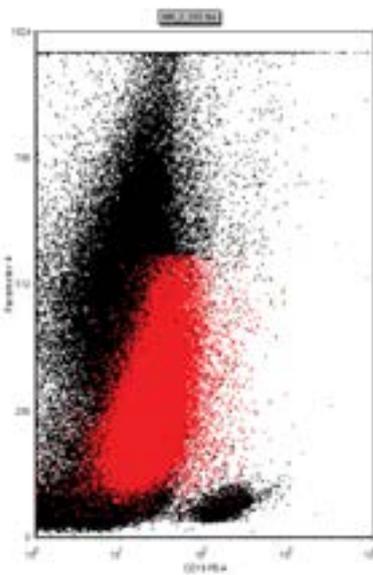


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазматических клетках, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

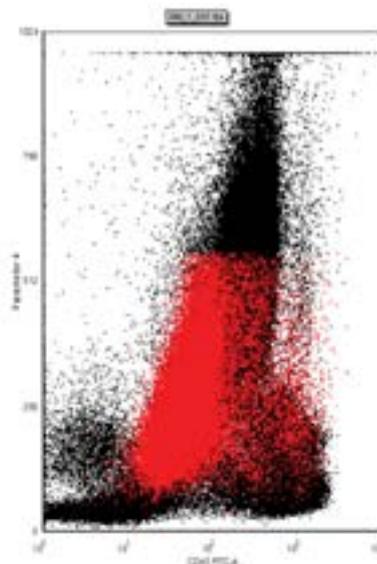


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазматических клетках, по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

λ -типа с распространенным остеодеструктивным процессом, массивными мягкоткаными компонентами в области правой подвздошной кости и III ребра справа, патологическими компрессионными переломами Th_6 -

Th_7 -позвонков, патологическим оскольчатый переломом правой ключицы с мягкотканым компонентом. Стадия IIIA по классификации Durie–Salmon, стадия III по R-ISS.

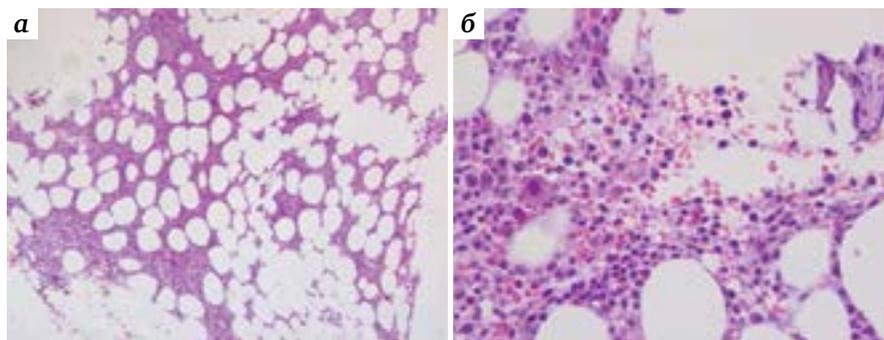


Рис. 6. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга из подвздошной кости (окраска гематоксилином и эозином): а – гипоклеточный костный мозг с интерстициальным инфильтратом из плазмоцитоподобных клеток. ×100; б – разрозненные плазмоциты среди гемопоэтических клеток. ×400

Fig. 6. Histological study of bone marrow biopsy from the iliac bone (hematoxylin and eosin staining): a – hypocellular bone marrow with plasma cell interstitial infiltrate. ×100; б – isolated plasma cells among hematopoietic cells. ×400

С марта 2022 г. больной была начата программная противоопухолевая терапия в режиме D-Rd (даратумумаб 16 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в неделю (8 введений) + леналидомид 25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни каждого 4-недельного цикла + дексаметазон 20 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни цикла). На фоне проводимого лечения отмечен выраженный положительный клинический эффект в виде уменьшения болевого синдрома в костях. После 2 циклов терапии выполнено повторное цитологическое исследование костного мозга с последующим определением МОБ и гистологическое исследование трепанобиоптата.

При цитологическом исследовании: костный мозг гипоклеточный, гранулоцитарный росток сужен,

отмечается увеличение содержания эозинофилов и базофилов, эритроидный росток несколько расширен, мегакариоциты в достаточном количестве, число плазмоцитов в норме.

С целью определения МОБ выполнено иммунофенотипирование, по результатам которого отчётливых aberrантных клеток не выявлено (по CD56 – 0,003 %), что соответствует МОБ-негативному статусу (рис. 7, 8).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга (рис. 9): гранулоцитарный росток представлен клеточными элементами на всех

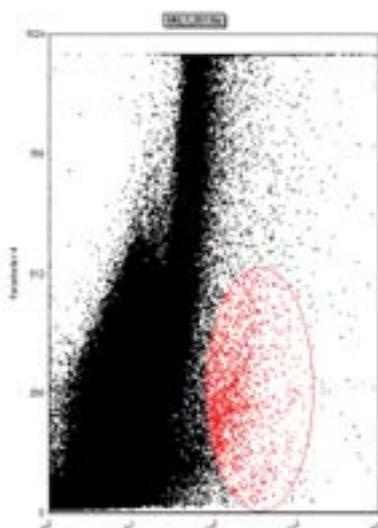


Рис. 7. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом)

Fig. 7. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red)

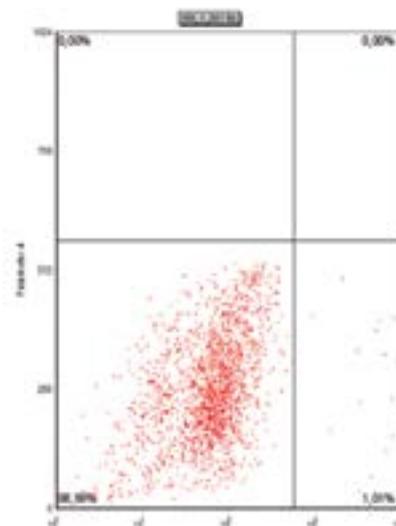


Рис. 8. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD56 на плазмоцитах, по оси Y – показатели бокового рассеяния SSC

Fig. 8. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes, on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

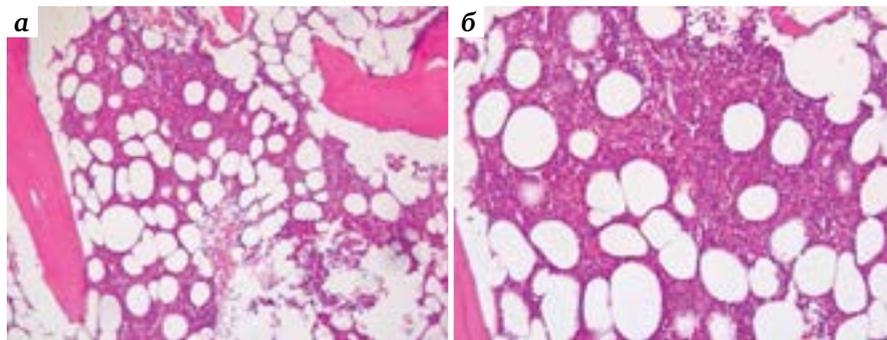


Рис. 9. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – нормоклеточный костный мозг (относительно возраста пациента). $\times 100$; б – интерстициально рассеяны немногочисленные малые лимфоциты, плазмоциты не обнаруживаются. $\times 200$

Fig. 9. Histological study of bone marrow biopsy (hematoxylin and eosin staining): a – normal bone marrow cells (relative to the patient's age). $\times 100$; б – rare small lymphocytes are spread interstitially, plasma cells are not detected. $\times 200$

этапах созревания с преобладанием промежуточных и зрелых форм примерно в равном соотношении. Эритроидный росток представлен островковыми скоплениями нормобластов на различных стадиях созревания и единичными мегалобластоидными клетками. Количество мегакариоцитов достаточное, они умеренно полиморфные с преобладанием клеток средних размеров с нормо- и гипобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно без заметной тропности к поверхности костных балок. Интерстициально рассеяны немногочисленные малые лимфоциты, плазмоциты не обнаруживаются.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови и моче белок Бенс-Джонса не выявлен.

С учетом достигнутого противоопухолевого эффекта (полная иммунохимическая ремиссия, МОБ-негативный статус) больной была продолжена терапия в режиме D-Rd (даратумумаб 16 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 недели + леналидомид 25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни каждого 4-недельного цикла + дексаметазон 20 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни цикла).

На фоне проводимого лечения значимых побочных эффектов зафиксировано не было. Гематологическая токсичность не наблюдалась, межкурсовые интервалы соблюдались. Во время 1-го введения даратумумаба отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы и одышки, купируемая дополнительным введением дексаметазона.

После 16-го введения даратумумаба планируется повторно оценить эффективность проводимого лечения. С этой целью будет выполнено исследование костного мозга с оценкой МОБ, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи, а также позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на появление новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с ММ и увеличение выживаемости, рецидивы неизбежны. Применяемые в настоящее время режимы терапии основаны на комбинациях лекарственных агентов с различным механизмом действия. При оценке эффективности проводимой терапии, согласно международным критериям, предложенным Международной рабочей группой по множественной миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг., полная ремиссия диагностируется в случае отсутствия секреции парапротеина в сыворотке крови и моче, выявления в костном мозге менее 5 % плазматических клеток, отсутствия мягкотканых плазмоцитом [19].

Однако не у всех пациентов, достигших полной ремиссии, наблюдается долгосрочная выживаемость. Поэтому необходимо использование более чувствительных методов оценки глубины противоопухолевого ответа, прогнозирования длительности достигнутой ремиссии и времени возникновения рецидива. С этой целью применяется количественная оценка популяции оставшихся после лечения опухолевых клеток – МОБ. Выполнение иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии в настоящее время является «золотым стандартом». В случае отсутствия фенотипически aberrантных клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга (менее 0,01 % от общего числа миелокариоцитов) устанавливается МОБ-негативный статус.

В последних рекомендациях IMWG введен термин «устойчивый МОБ-негативный статус», который применяется в случае, если МОБ-негативный статус сохраняется на протяжении более чем 1 года [19].

Согласно проведенным исследованиям, определение МОБ является одним из наиболее значимых

независимых прогностических факторов [20–22], влияющих на длительность ВБП [20, 23, 24].

Вместе с тем оценка влияния МОБ-негативного статуса на общую выживаемость у пожилых пациентов с ММ, по данным проведенных исследований, затруднена во многом за счет небольшого объема выборки и короткого периода наблюдения [21, 25–27].

Выбор в пользу терапии даратумумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном у пациентки 75 лет с впервые выявленной ММ с высоким цитогенетическим риском был сделан нами на основании результатов ряда проведенных исследований, показавших эффективность такого лечения, достижение МОБ-негативного статуса и увеличение ВБП [18].

Уже после 2 курсов проводимой терапии было зарегистрировано достижение МОБ-негативного статуса и полной иммунохимической ремиссии. Отмечено значительное улучшение клинического состояния пациентки. Полученные результаты согласуются с данными других

исследований и имеют высокую прогностическую ценность.

Управляемый профиль токсичности даратумумаба, отсутствие значимых побочных эффектов, ограничивающих дальнейшее применение и снижающих качество жизни, позволили продолжить терапию в прежнем объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных к настоящему времени исследований по оценке эффективности терапии даратумумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном у пожилых больных с впервые выявленной ММ показали прогностическую ценность достижения МОБ-негативного статуса. Широкое применение оценки МОБ-статуса в рутинной клинической практике, проведение крупных проспективных исследований позволят более точно прогнозировать течение ММ, определить необходимую продолжительность МОБ-негативного статуса для решения вопроса о возможности прекращения терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
3. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012;122(10):3456–63. DOI: 10.1172/JCI61188
4. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv52–iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
5. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol 2015;33(26):2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
6. Weisel K., Doyen C., Dimopoulos M. et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017;58(1):153–61. DOI: 10.1080/10428194.2016.1177772
7. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol 2010;28(13):2259–66. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0638
8. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1402551
9. Толстых Е.Э., Тупицын Н.Н. Ключевые маркеры диагностики минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):42–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49
10. Tolstykh E.E., Tupitsyn N.N. Key markers for diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49
11. Гривцова Л.Ю., Лунин В.В., Семенова А.А. и др. Минимальная остаточная болезнь при плазмоклеточной (множественной) миеломе: проточно-цитометрические подходы. Онкогематология 2020;15(1):40–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50
12. Grivtsova L.Yu., Lunin V.V., Semenova A.A. et al. Minimal residual disease in plasma cell (multiple) myeloma: flow cytometric approaches. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):40–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-40-50
13. Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Rawstron A.C. et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. JAMA Oncol 2017;3(1):28–35. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3160
14. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood 2018;132(23):2456–64. DOI: 10.1182/blood-2018-06-858613
15. Avet-Loiseau H., Ludwig H., Landgren O. et al. Minimal residual disease status as a surrogate endpoint for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma studies: a meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(1):e30–e7. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.622
16. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
17. Lokhorst H.M., Plesner T., Laubach J.P. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373(13):1207–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1506348
18. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
19. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S. et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol 2011;186(3):1840–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032

17. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
18. Facon T., Cook G., Usmani S.Z. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022;36(4):1066–77.
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–e46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
20. Paiva B., Vidriales M.B., Cerveró J. et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(10):4017–23. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159624
21. Martinez-Lopez J., Lahuerta J.J., Pepin F. et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood* 2014; 123(20):3073–9. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550020
22. Rawstron A.C., Gregory W.M., de Tute R.M. et al. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: Independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood* 2015;125(12):1932–5. DOI: 10.1182/blood-2014-07-590166
23. Paiva B., Gutiérrez N.C., Rosiñol L. et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012;119(3):687–91. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370460
24. Lahuerta J.J., Paiva B., Vidriales M.B. et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2900–10. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2517
25. Rawstron A.C., Child J.A., de Tute R.M. et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: Impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2540–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2119
26. Korde N., Roschewski M., Zingone A. et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015;1(6):746–54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2010
27. Paiva B., van Dongen J.J., Orfao A. New criteria for response assessment: Role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3059–68. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентки;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, article writing;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, patient observation;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

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

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 11.08.2022. **Принята к публикации:** 01.09.2022.

Article submitted: 11.08.2022. **Accepted for publication:** 01.09.2022.