

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.Т. Валиев², Н.А. Купрышина³

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

²ФГАОУ 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, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Моноклональные легкие цепи повреждают структуру нефрона, приводя к развитию острой почечной недостаточности (ОПН), которая может диагностироваться как в дебюте, так и в рецидиве или при прогрессировании ММ. Дализзависимая почечная недостаточность (ДЗПН) связана с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости. В настоящее время стандартом терапии ММ, осложненной умеренной и тяжелой ОПН, являются программы с включением бортезомиба. Согласно результатам проведенных исследований, большую роль в разрешении ОПН играют скорость и степень достижения гематологического ответа, в связи с чем применение новых высокоэффективных режимов противоопухолевой лекарственной терапии представляется целесообразным.

Несмотря на результаты крупных исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность использования даратумумаба в терапии больных ММ, данные по его применению у пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной ДЗПН, являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, ограничены. Представлен опыт терапии даратумумабом (в монорежиме и в комбинации с леналидомидом, дексаметазоном) пациентки 38 лет с ММ, осложненной ДЗПН, и выраженными нежелательными явлениями, развившимися на фоне предшествующего непродолжительного лечения бортезомибом. Достигнутый гематологический ответ (частичная ремиссия, отсутствие минимальной резидуальной болезни (МРБ-негативный статус)), удовлетворительное соматическое состояние, а также благоприятный профиль безопасности даратумумаба позволили рассмотреть пациентку как кандидата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и повысили вероятность улучшения почечного ответа с последующим отказом от гемодиализа.

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, дализзависимая почечная недостаточность, даратумумаб, частичная ремиссия, МРБ-негативный статус, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной дализзависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-ONCO 2023;3(3):48–56. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56

USE OF DARATUMUMAB IN THERAPY OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY DIALYSIS-DEPENDENT KIDNEY FAILURE: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.T. Valiev², N.A. Kupryshina³

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

²I.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 115522, Russia

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

Multiple myeloma (MM) is a B-cell lymphoproliferative disorder. Its morphological substrate is plasma cells producing monoclonal immunoglobulin. Monoclonal light chains damage nephrons leading to development of acute kidney failure (AKF) which can be diagnosed at MM onset, recurrence, or progression. Dialysis-dependent kidney failure (DDKF) is associated with worse prognosis and decreased overall survival. Currently, the standard of MM therapy complicated by moderate and severe AKF is programs including bortezomib. According to the results of completed trials, achievement of hematological response plays the main role in AKF resolution, therefore, the use of new highly effective regimens of antitumor drug therapy is recommended.

Despite the results of large clinical trials showing the effectiveness of daratumumab in therapy of patients with MM, data on its use in patients with newly diagnosed MM complicated by DDKF who are candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant are limited.

A case of daratumumab therapy (as monotherapy and in combination with lenalidomide, dexamethasone) of a 38-year-old female patient with MM complicated by DDKF and significant adverse events developed during previous short-term treatment with bortezomib is presented. The achieved hematological response (partial remission, absence of minimal residual disease), satisfactory somatic condition, as well as favorable daratumumab safety profile allowed to consider the patient for autologous hematopoietic stem cell transplant and increased the probability of improved renal response with subsequent cancellation of hemodialysis.

Keywords: multiple myeloma, myeloma cast nephropathy, dialysis-dependent kidney failure, daratumumab, partial remission, MRD-negative status, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova 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

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Моноклональные легкие цепи повреждают структуру нефрона, приводя к развитию острой почечной недостаточности (ОПН), выявляемой как в дебюте ММ (у 20–55 % пациентов), так и при прогрессировании. В ряде случаев развивается диализзависимая почечная недостаточность (ДЗПН), сопряженная с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости (ОВ) [1–3].

Один из прогностических факторов, влияющих на разрешение симптомов ОПН и ДЗПН, – морфологический вариант поражения почек. Так, при каст-нефропатии, вызывающей острое повреждение почек, своевременное проведение противоопухолевой лекарственной терапии может привести к полному или частичному восстановлению их функции. При AL-амилоидозе развивается хроническая болезнь почек. В ряде случаев в основе развития почечной недостаточности лежит болезнь депозитов легких цепей.

Большую роль в разрешении ОПН играют скорость и степень гематологического ответа [4–6]. По данным некоторых авторов, частота достижения почечного ответа выше в группе пациентов, у которых через 1–3 мес от начала противоопухолевой лекарственной терапии количество свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови снижалось более чем на 50 % [7, 8].

Выбор программы лекарственной терапии впервые диагностированной ММ (ВДММ) обусловлен распределением больных на кандидатов для последующей высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(аутоТГСК) либо в группу, которым данные режимы лечения не показаны.

В настоящее время стандартом терапии ММ, осложненной умеренной и тяжелой ОПН, являются программы с включением бортезомиба. Этот селективный и обратимый ингибитор протеасомы метаболизируется главным образом в печени с помощью ферментов цитохрома P450 и не требует коррекции дозы в случае его применения при ОПН. Одним из эффектов бортезомиба является способность модулировать внутриклеточные сигнальные механизмы для защиты клеток проксимальных канальцев почек от антиапоптотических эффектов NF-κB. При анализе фармакокинетики бортезомиба отмечено, что она сопоставима у пациентов, находящихся на диализе, и больных, имеющих нормальную функцию почек [9, 10]. В ряде проведенных ретроспективных исследований было показано, что гематологический ответ при применении этого ингибитора протеасомы был получен в 65–75 % наблюдений, а частота достижения почечного ответа варьировала в зависимости от степени почечной недостаточности [11–13].

У больных ММ, осложненной ОПН (с уровнем креатинина > 2 мг/дл), являющихся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, бортезомиб в комбинации с дексаметазоном и адриабластином (режим PAD) также продемонстрировал свою эффективность в достижении гематологического и почечного ответа. В исследовании C. Scheid и соавт. [14] одна группа пациентов получала терапию в режиме PAD, другая – в режиме VAD (винкристин, дексаметазон, адриабластин). Частота достижения почечного ответа в 1-й группе пациентов составила 63 %, во 2-й – 81 % ($p = 0,31$). Трехлетняя ОВ составила 74 и 34 % ($p < 0,001$), а выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 48 и 16 %

соответственно ($p = 0,004$). Оба режима индукции обеспечили снижение уровня креатинина в сыворотке крови до ≤ 2 мг/дл у большинства пациентов. ВДХТ с аутоТГСК была выполнена 70 % больных.

Эффективность триплетов с включением бортезомиба в лечении пациентов с ММ и ДЗПН была подтверждена в исследовании М.А. Dimopoulos и соавт. [15]. Анализ показал, что в этой группе больных почечный ответ был достигнут в 72 % наблюдений, тогда как у пациентов, которые получали двойную комбинацию (бортезомиб и дексаметазон), – в 50 % ($p = 0,06$). У половины больных достигнута независимость от диализа.

В одном из ретроспективных исследований, в которое были включены 62 пациента с ВДММ (медиана возраста 62 года), осложненной тяжелой ОПН (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), больные были распределены на 2 группы: в одной пациентам выполнялся гемодиализ, в другой – заместительная почечная терапия не требовалась. Все больные получали лекарственную терапию бортезомибом в комбинации с циклофосфаном, алкераном, адриабластином, дексаметазоном (режимы VD, VCD, PAD, VMP), при этом у части больных ввиду неэффективности программа лечения была заменена на VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). При оценке гематологического ответа оказалось, что частота достижения частичной ремиссии (ЧР) и лучшего ответа была значимо выше в группе больных с ДЗПН по сравнению с пациентами, которым гемодиализ не требовался, – 85,3 и 64,3 % соответственно ($p = 0,047$). Общий почечный ответ был достигнут у 16 (25 %) из 62 больных, а 8 пациентов стали независимы от диализа. Достижение почечного ответа ассоциировалось с улучшением 3-летней ВБП, в том числе у больных, ставших независимыми от диализа. Единственным фактором, который оказал влияние на достижение почечного ответа, оказалось время между 1-й процедурой гемодиализа и началом лекарственной противоопухолевой терапии [16].

Еще одним агентом, применяемым в лечении больных ММ, осложненной ОПН, является иммуномодулятор леналидомид, однако необходимость коррекции дозы в зависимости от степени ОПН в ряде случаев ограничивает его использование. В проспективное исследование Н. Ludwig и соавт. [17] было включено 35 больных ММ, осложненной ОПН (медиана возраста 66 лет). Все пациенты получали леналидомид в комбинации с дексаметазоном (режим Rd). Гематологический ответ был достигнут у 68,6 % пациентов: полная ремиссия (ПР) – в 20 % случаев, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – в 8,6 %, а ЧР – в 40 % наблюдений. Почечный ответ наблюдался у 45,7 % пациентов. У 5 из 13 больных с ДЗПН до-

стигнута независимость от гемодиализа. Отмечено, что средняя СКФ значительно увеличилась у пациентов, достигших частичного и лучшего ответа.

Экстракорпоральная детоксикация, в частности гемодиализ с высокопроницаемыми фильтрами, используемая наряду с лекарственным лечением с целью быстрой элиминации СЛЦ, может приводить лишь к кратковременному улучшению функции почек, в случае если противоопухолевый эффект недостаточный [6]. В связи с этим разработка новых высокоэффективных лекарственных препаратов, действие которых направлено на достижение гематологического ответа в кратчайшие сроки, является актуальной задачей.

Применение анти-CD38-антитела даратумумаба в терапии пациентов с ВДММ и рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) основано на результатах проведенных крупных исследований [18–22], продемонстрировавших очевидные преимущества при добавлении в режимы терапии этого таргетного агента в виде улучшения глубины ответа, достижения отсутствия минимальной резидуальной болезни (МРБ-негативного статуса) и увеличения ВБП.

Данные об эффективности и переносимости даратумумаба, а также его влиянии на достижение почечного ответа при диализзависимой ситуации опубликованы в единичных исследованиях и представлены в основном опытом использования у пожилых пациентов с РРММ.

Так, в одно из проспективных исследований Е. Kastritis и соавт. [23] включили 35 больных с РРММ и ДЗПН (СКФ <30 мл/мин), получивших 2 и более режима противоопухолевого лекарственного лечения. Из 35 пациентов 17 (48,6 %) человек были зависимы от гемодиализа. Всем больным еженедельно вводился даратумумаб в комбинации с дексаметазоном на протяжении первых 2 циклов, далее – 1 раз в 2 нед. Основной гематологический ответ (ПР, ОХЧР и ЧР) у пациентов, зависимых от диализа, был достигнут в 47,1 % случаев, при диализнезависимой ситуации – в 47,4 % случаев. При этом ОХЧР определена у 29,5 и 34,2 % пациентов соответственно. Авторы отметили, что гематологический ответ был получен уже в течение 1 мес от начала терапии даратумумабом, наряду с этим выраженный почечный ответ наблюдался у 1/5 пациентов. Нежелательные явления III–IV степени были отмечены у 50 % пациентов и представлены преимущественно анемией и гипергликемией.

В анализе, опубликованном М.Ж. Sejalvo и соавт. [24], из 15 пациентов с РРММ и ДЗПН в возрасте от 51 до 71 года, которым ранее было проведено не менее 2 различных режимов лекарственного лечения, на фоне монотерапии даратумумабом основной гематологический ответ получен у 6 (40 %) больных.

В этом исследовании достигнуть независимости от диализа не удалось ни у одного пациента.

S. Rocchi и соавт. [25] представили свой опыт применения даратумумаба, проанализировав его эффективность в монорежиме в комбинации с сеансами гемодиализа у пациента в возрасте 68 лет с РРММ и ОПН, диагностированной в дебюте заболевания. Авторы отметили значимое снижение секреции к-СЛЦ уже после 1-го цикла лечения (4 введения таргетного агента). После 9-го цикла терапии достигнута строгая ПР наряду со значительным улучшением функции почек и сокращением частоты выполнения гемодиализа.

Влияние даратумумаба на достижение гематологического и почечного ответа при ВДММ и ДЗПН показали в своем наблюдении S. Mizuno и соавт. [26]. Пациентке в возрасте 81 года после 1 сеанса гемодиализа была начата терапия даратумумабом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим DaraRd). Через 7 дней от начала лечения отмечено снижение секреции к-СЛЦ на 75 %, а через 3 нед терапии – на 99 %. После 4-го введения даратумумаба пациентка перестала зависеть от гемодиализа.

Учитывая отсутствие клинических исследований по применению даратумумаба у молодых больных с ВДММ, осложненной ДЗПН, каждое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Представлен опыт использования даратумумаба (в монорежиме и в комбинации с леналидомидом, дексаметазоном) у пациентки 38 лет с ММ, осложненной ДЗПН, и выраженными нежелательными явлениями, развившимися на фоне предшествующего непродолжительного лечения бортезомибом. В связи с достигнутыми ЧР и МРБ-негативным статусом больная была направлена к трансплантологу в один из трансплантационных центров г. Москвы, где были успешно выполнены мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 38 лет, обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в апреле 2023 г. с жалобами на слабость, нарушение чувствительности в нижних конечностях. Из анамнеза известно, что в феврале 2023 г. в связи с прогрессирующим снижением диуреза вплоть до анурии ей в одном из медицинских учреждений г. Москвы было проведено обследование. Выявлены анемия (уровень гемоглобина – 79 г/л), гиперпротеинемия (количество общего белка в сыворотке крови – 94 г/л), повышение креатинина до 533 мкмоль/л, мочевины – до 16 мкмоль/л. СКФ по формуле CKD-EPI составила 10 мл/мин/1,73 м². По данным компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены множественные очаги разрежения костной ткани на исследуемом уровне. Выполнена стерильная пункция:

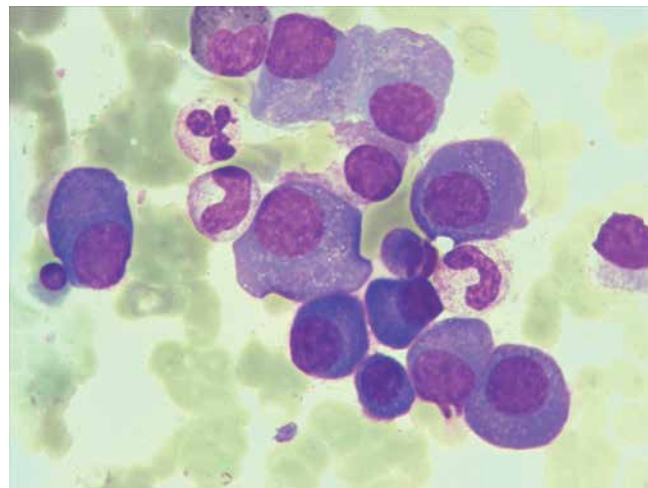


Рис. 1. Цитологическое исследование аспирата костного мозга. Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, скопление плазмоцитов. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$

Fig. 1. Cytological examination of bone marrow aspirate. Multiple myeloma. Bone marrow infiltration with plasma cells, clusters of plasmacytes. Romanosky–Giemsa staining, $\times 1000$

ция: при цитологическом исследовании выявлено 60 % клеток плазмочитарного ряда, представленных 1-, 2-ядерными плазмочитами и их скоплениями (рис. 1). При последующем иммунофенотипировании плазматические клетки оказались aberrантны по экспрессии CD45 и CD19 (рис. 2–4).

По данным цитогенетического исследования костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в 60–62 % клеток обнаружена атипичная транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ с одним слитным сигналом CCND1/IGH и потерей одного из сигналов 11q13, а также выявлена дупликация 1q21.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружены секреция патологического иммуноглобулина G (pIgG) λ -типа – 23,7 г/л, в моче – белок Бенс-Джонса λ -типа в количестве 0,32 г/сут.

На основании результатов проведенного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgG λ -типа, протеинурией Бенс-Джонса λ -типа, остеопорозом, IIB стадия по Dueri–Salmon, I стадия по R-ISS. Острое повреждение почек (миеломная нефропатия) – III стадия по KDIGO.

С февраля 2023 г. пациентке была начата экстракорпоральная детоксикация (гемодиализ) в режиме 3 раза в неделю через день, проводилась гемозаместительная терапия. В марте 2023 г. (после окончательного установления диагноза ММ) проведен 1 курс противоопухолевой лекарственной терапии по программе VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), и продолжены сеансы гемодиализа в том же режиме. На фоне проводимого лечения отмечено увеличение диуреза с сохранением потребности в диализе. Лечение осложнилось

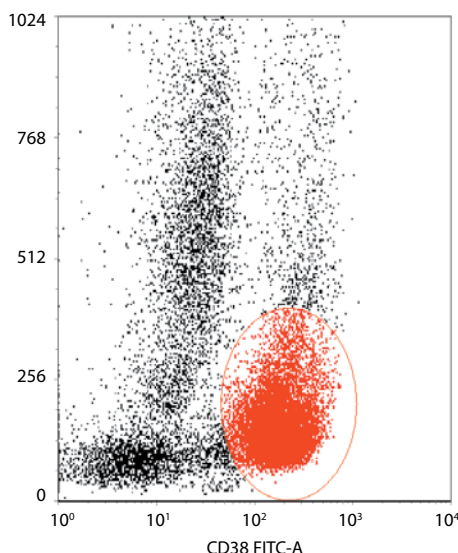


Рис. 2. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD38 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 2. 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 CD38 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

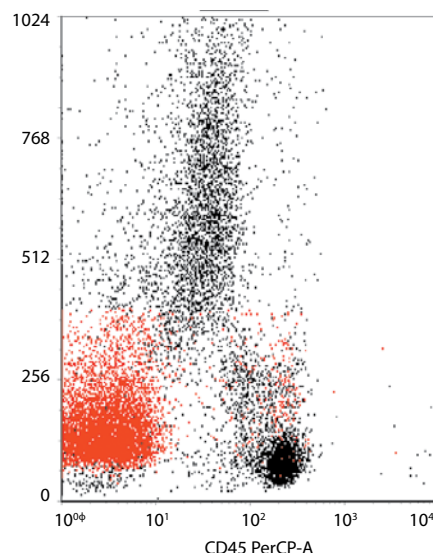


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

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 CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

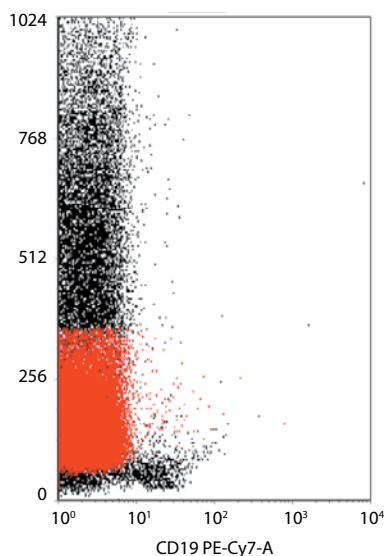


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

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

развитием периферической токсической полинейропатии, обусловленной введением бортезомиба и проявляющейся выраженным болевым синдромом в кистях, стопах и нарушением чувствительности в нижних конечностях. Отмечено появление кожной сыпи по типу пурпуры при геморрагическом васкулите, которая была расценена как побочное действие терапии леналидомидом. Развившиеся нежелательные явления обусловили необходимость смены программы противоопухолевого лечения, в связи с чем была начата терапия даратумумабом в монорежиме.

После 4 еженедельных введений лекарственного препарата пациентка была госпитализирована в отделение онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино», где терапия даратумумабом была продолжена в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим DaraRd: даратумумаб 16 мг/кг, леналидомид 15 мг внутрь через день, дексаметазон). Продолжены сеансы гемодиализа – 3 раза в неделю через день. На фоне проводимого лечения значимые нежелательные явления и гематологическая токсичность не развились. Зафиксирована кожная токсичность I степени, связанная с леналидомидом, купируемая приемом антигистаминных средств. Пациентка отмечала удовлетворительную переносимость терапии.

С целью оценки противоопухолевого эффекта была выполнена стерильная пункция: выявлено 0,2 % плаз-

матических клеток. По данным проточной цитофлуориметрии количество плазматических клеток CD38⁺ составило 0,01 %, они не формируют четкого кластера. Установлен МРБ-негативный статус.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови отмечено уменьшение секреции рIgG λ -типа до 5,7 г/л, а белка Бенс-Джонса λ -типа – до следового количества.

Таким образом, на фоне проводимой терапии (1 курс VRD, 4 введения даратумумаба в монорежиме и 1 курс DaraRd) достигнуты ЧР, МРБ-негативный статус. Оценен почечный ответ. Несмотря на увеличение суточного диуреза, СКФ составила 15 мл/мин.

Учитывая возраст пациентки, удовлетворительный соматический статус и достигнутый гематологический ответ, случай обсужден на консилиуме с участием гематологов, нефрологов, трансплантологов. Определены показания к проведению ВДХТ с аутоТГСК, в связи с чем больной в одном из медицинских учреждений г. Москвы в июле 2023 г. была выполнена химиомобилизация высокими дозами циклофосфида (в дозе 3 г/м²) с последующими мобилизацией и сбором ГСК. Суммарное количество составило 6,95 млн CD34⁺-клеток/кг, что оказалось достаточным для осуществления тандемной аутоТГСК, и в ближайшее время планируется госпитализация пациентки для начала проведения этого этапа терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие ОПН и ДЗПН у пациентов с ВДММ, являющихся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, в некоторых медицинских центрах рассматривается как противопоказание к выполнению этого режима терапии, в результате чего проводится менее интенсивное индукционное лечение и прогноз заболевания значительно ухудшается. По данным ряда ранее проведенных исследований [27–29], выполнение аутоТГСК у этой категории больных эффективно и относительно безопасно.

В большом ретроспективном анализе, представленном R. El Fakih и соавт. [30], 2091 пациенту с ВДММ, у 21 из которых наблюдалась ДЗПН, была выполнена аутоТГСК. Индукционное лечение включало бортезомиб в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. После выполнения аутоТГСК основной ответ наблюдался в 92 % наблюдений. При медиане наблюдения 1,1 года (диапазон 0,2–7) медианы ВБП и ОВ составили 1,9 года (95 % доверительный интервал 0,9–4,7) и 3,8 года (95 % доверительный интервал 1,1–4,9) соответственно. У 3 пациентов улучшилась функция почек и была достигнута независимость от диализа, однако прогностических признаков улучшения почечного ответа в исследовании выделено не было.

Поскольку возникновение ОПН и ДЗПН патогенетически связано с развитием ММ, применение эффек-

тивной противоопухолевой лекарственной терапии, обеспечивающей достижение быстрого гематологического ответа, представляется целесообразным.

Даратумумаб, являясь человеческим моноклональным антителом IgG1k, связывается с CD38 и ингибирует рост опухолевых клеток, экспрессирующих CD38, за счет индукции апоптоза и лизиса посредством комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза (рис. 5) [31].

Благодаря своему механизму действия даратумумаб вызывает глубокий и продолжительный ответ у пациентов с ВДММ, как являющихся кандидатами для последующей аутоТГСК, так и у тех, которым данный режим не показан [21, 31, 32].

В проведенные исследования, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность и управляемый профиль токсичности даратумумаба у пациентов с ВДММ, являющихся кандидатами для аутоТГСК, не были включены больные с тяжелой ОПН и ДЗПН. В процессе анализа имеющихся в литературе публикаций нами не было найдено ни одного наблюдения по применению даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в такой ситуации (режим DaraRd).

P. Jeayaraman и соавт. [33] представили свой опыт использования режима DaraRd у пациентки 36 лет с ММ, осложненной ДЗПН. Однако в этом наблюдении больная ранее уже получила различные программы противоопухолевой терапии бортезомибом в комбинации с другими агентами (режимы CyBorD, VTD, ABCD). Из-за развития побочных эффектов и сохранения потребности в гемодиализе была инициирована терапия по программе DaraRd. Уже после 4-го введения даратумумаба (1-го курса лечения) пациентка перестала нуждаться в экстракорпоральной детоксикации. После 9-го введения была достигнута ОХЧР, и после успешной мобилизации ГСК больной была выполнена аутоТГСК. В последующем ежемесячные инфузии даратумумаба были продолжены с достижением строгой ПР.

В представленном нами наблюдении у пациентки молодого возраста с ВДММ и ДЗПН после 1 курса терапии в режиме VRD развились такие нежелательные явления, как токсическая периферическая нейропатия и кожная сыпь, в связи с чем была проведена смена программы лечения на монотерапию даратумумабом, а затем на режим DaraRd. Противоопухолевая терапия проводилась на фоне сеансов гемодиализа с частотой 3 раза в неделю через день. После 8 введений даратумумаба согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная группа по изучению множественной миеломы) от 2016 г. [34] был достигнут минимальный почечный ответ. Сеансы гемодиализа продолжены в прежнем

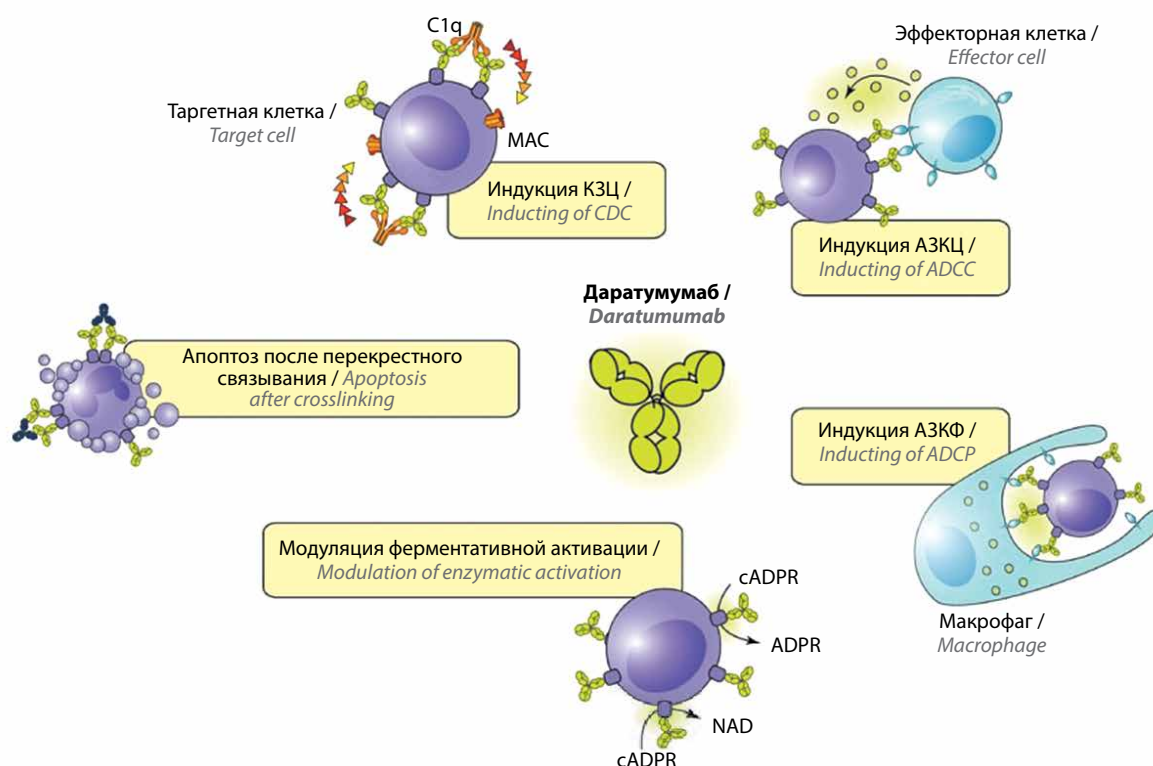


Рис. 5. Механизм действия даратумумаба [31]. АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность

Fig. 5. Daratumumab's mechanism of action [31]. ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC – complement-dependent cytotoxicity

режиме. Вместе с тем при оценке гематологического ответа были определены ЧР, МРБ-негативный статус. Значимых нежелательных явлений отмечено не было, гематологическая токсичность не развилась.

Достигнутый противоопухолевый эффект, отсутствие сопутствующих заболеваний, благоприятный профиль безопасности даратумумаба позволили рассмотреть пациентку как кандидата для ВДХТ и аутоТГСК. Больная была направлена в один из трансплантационных центров г. Москвы, где ей успешно выполнены химиомобилизация высокими дозами циклофосфида с последующей мобилизацией и сбором ГСК. Запланировано выполнение аутоТГСК.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов и предполагают дальнейшее углубление гематологического ответа, высокую вероятность улучшения почечного ответа и отказа от гемодиализа после выполнения аутоТГСК.

Большое влияние на прогноз заболевания в нашем наблюдении могут оказать ранняя диагностика ММ и определение генеза ДЗПН с последующей своевременной инициацией экстракорпоральной детоксикации и эффективного противоопухолевого лекарственного воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение факторов прогноза почечного ответа, а также глубокое понимание степени влияния уровня моноклональных легких цепей иммуноглобулина на функцию почек в совокупности с быстрым началом эффективного противоопухолевого лекарственного лечения могут способствовать более раннему достижению как гематологического, так и почечного ответов, приводя в итоге к улучшению отдаленных результатов лечения и, соответственно, качества жизни пациентов.

Важную роль может сыграть создание концептуальной модели взаимосвязи между процессами, приводящими к развитию миеломной нефропатии, исходными характеристиками пациента и предполагаемым прогнозом. На основании этого возможно будет выделить группы риска по раннему острому повреждению почек и принять решение о начале терапии.

Необходимо проведение проспективных исследований для определения оптимальной дозы противоопухолевых агентов и режима их введения в зависимости от выполнения экстракорпоральной детоксикации без потери противоопухолевой активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walk J.C., Ayati B.P., Holstein S.A. Modeling the effects of multiple myeloma on kidney function. *Sci Rep* 2019;9(1):1726. DOI: 10.1038/s41598-018-38129-7
2. Gonsalves W.I., 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
3. Uttervall K., Duru A.D., Lund J. et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014;9(7):e101819. DOI: 10.1371/journal.pone.0101819
4. 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
5. Nasr S.H., Valeri A.M., Sethi S. et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):786–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
6. Рехтина И.Г., Марына С.А., Тангиева Л.М. и др. Эффективность экстракорпоральных методов в элиминации легких цепей у больных множественной миеломой на программном гемодиализе. *Гематология и трансфузиология* 2013;58(2):29–32. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
7. Rekhtina I.G., Maryina S.A., Tangieva L.M. et al. The effectiveness of extracorporeal methods in the elimination of light chains in patients with multiple myeloma on programmed hemodialysis. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2013;58(2):29–32. (In Russ.).
8. Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745–54. DOI: 10.2215/CJN.04590908
9. 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
10. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103(6):1195–200. DOI: 10.1002/cncr.20888
11. Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel)* 2016;1(4):241–57. DOI: 10.1159/000442511
12. Dimopoulos M.A., Richardson P., Schlag R. et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA Study. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6086–93. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2232
13. Ludwig H., Adam Z., Hajek R. et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4635–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1238
14. Morabito F., Gentile M., Ciolli S. et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010;84(3):223–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01385
15. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. 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
16. Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavriatopoulou M. et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol* 2016;91(5):499–502. DOI: 10.1002/ajh.24335
17. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрина Е.Н. и др. Клиническое значение восстановления функции почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(3):283–96. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
18. Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N. et al. Clinical importance of renal recovery on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(3):283–96. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
19. Ludwig H., Rauch E., Kuehr T. et al. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica* 2015;100(3):385–91. DOI: 10.3324/haematol.2014.115204
20. 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
21. 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
22. 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
23. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136(8):936–45. DOI: 10.1182/blood.2020005288
24. Moreau P., Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1
25. Kastritis E., Terpos E., Symeonidis A. et al. Daratumumab with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and severe renal impairment: results on efficacy and safety of the phase 2 dare study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):48–9.
26. Cejalvo M.J., Legarda M., Abella E. et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study. *Br J Haematol* 2020;190(5):e289–e92. DOI: 10.1111/bjh.16286
27. Rocchi S., Tacchetti P., Pantani L. et al. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma. *Haematologica* 2018;103(6):e277–e8. DOI: 10.3324/haematol.2018.191122
28. Mizuno S., Kitayama C., Mashiko S., Sanada S. Renal recovery following daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone therapy in a patient with newly diagnosed dialysis-dependent multiple myeloma. *CEN Case Reports* 2022;11(2):265–8. DOI: 10.1007/s13730-021-00668-w
29. Lee C.K., Zangari M., Barlogie B. et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(8):823–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704440
30. Badros A., Barlogie B., Siegel E. et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114(4):822–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x
31. 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

30. El Fakih R., Fox P., Popat U. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15(8):472–6. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.003
31. Van de Donk N.W., Janmaat M.L., Mutis T. et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. Immunol Rev 2016;270(1):95–112. DOI: 10.1111/imr.12389
32. Michaleas S., Penninga E., Hovgaard D. et al. EMA review of daratumumab (darzalex) for the treatment of adult patients newly diagnosed with multiple myeloma. Oncologist 2020;25(12):1067–74. DOI: 10.1002/onco.13554
33. 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
34. 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

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациенткой, написание текста статьи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование, окончательное утверждение текста статьи;
О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациенткой;
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование, окончательное утверждение текста статьи;
Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: research design development, performing diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article, observation of the patient, article writing;
P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting, final approval of the article;
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, observation of the patient;
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting, final approval of the article;
N.A. Kupryshina: 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>
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>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
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: 30.06.2023. Принята к публикации: 11.08.2023.

Article submitted: 30.06.2023. Accepted for publication: 11.08.2023.