

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ И ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (РЕЖИМ D-Rd) В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, Н.А. Купрышина³, А.Г. Жуков¹, О.Л. Тимофеева¹, Т.Т. Валиев²

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 (ММ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток и гетерогенным течением. Успехи в терапии ММ во многом обусловлены изучением молекулярно-генетических особенностей патогенеза и выделением хромосомных нарушений высокого риска, определяющих прогноз и противоопухолевый ответ. Пациентам пожилого возраста с впервые диагностированной ММ высокого цитогенетического риска, не являющимся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, целесообразно проведение таких программ противоопухолевой терапии, которые могли бы обеспечивать увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при удовлетворительной переносимости и сохранении минимальной токсичности. Применение моноклональных антител в составе триплетов на раннем этапе приводит к углублению противоопухолевого ответа, отсутствию минимальной остаточной болезни в большем числе наблюдений и улучшению выживаемости во всех подгруппах больных.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 75 лет с впервые диагностированной ММ высокого цитогенетического риска и множественными костными плазмоцитомами с массивными внекостными компонентами. На фоне проводимой терапии в режиме D-Rd после 8 введений даратумумаба достигнута очень хорошая частичная ремиссия, которая сохраняется на протяжении 20 мес. Отмечено значительное улучшение качества жизни наряду с удовлетворительной переносимостью лечения и отсутствием значимых нежелательных явлений.

Ключевые слова: впервые диагностированная множественная миелома, высокий цитогенетический риск, пожилой возраст, даратумумаб, очень хорошая частичная ремиссия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Применение даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим D-Rd) в терапии пациентов пожилого возраста с впервые диагностированной множественной миеломой высокого цитогенетического риска. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(1):63–70. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

USE OF DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (D-Rd REGIMEN) IN THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA WITH HIGH-RISK CYTOGENETICS. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, F.M. Abbasbeyli¹, N.A. Kupryshina³, A.G. Zhukov¹, O.L. Timofeeva¹, T.T. Valiev²

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, 115522 Moscow, Russia

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

Multiple myeloma (MM) is a B cell lymphoproliferative disease characterized by clonal proliferation of plasma cells and heterogenous progression. Successes in MM therapy are in large part based on the study of molecular and genetic features of disease pathogenesis and identification of high-risk chromosomal abnormalities determining prognosis and antitumor response. Elderly patients with newly diagnosed MM with high-risk cytogenetics who are not candidates for autologous stem cell transplantation should receive programs of antitumor therapy which increase progression-free survival and overall survival with satisfactory tolerability and minimal toxicity. Use of monoclonal antibodies in triplets at early stages allow to achieve deeper antitumor response, the absence of minimal residual disease in a greater number of observations, and improve survival in all patient subgroups.

A clinical observation of a 75-year-old female patient with newly diagnosed MM with high-risk cytogenetics and multiple bone plasmacytomas with massive extraosseous components is presented. During D-Rd regimen therapy, after 8 daratumumab administrations very good partial remission was achieved which has been maintained for 20 months. Significant improvement in quality of life with satisfactory treatment tolerability and absence of adverse events are observed.

Keywords: newly diagnosed multiple myeloma, high cytogenetic risk, elderly age, daratumumab, very good partial remission

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Use of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd regimen) in therapy of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma with high-risk cytogenetics. Clinical observation. MD-Onco 2024;4(1):63–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-63-70>

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией плазматических клеток и гетерогенным течением.

Выбор режима лекарственной терапии пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) обусловлен наличием показаний к последующей высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Эффективность применяемых противоопухолевых агентов различных фармакологических классов и их комбинаций, по данным ряда проведенных исследований, проявляется в увеличении выживаемости, в том числе пациентов подгрупп высокого риска [1–3].

Согласно имеющимся в настоящее время клиническим рекомендациям одним из режимов терапии пациентов с ВДММ, которые не рассматриваются как кандидаты для последующей высокодозной химиотерапии и аутоТГСК, является программа D-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) [4, 5].

Даратумумаб — моноклональное антитело IgG1κ, характеризующееся высокой аффинностью при связывании с уникальным эпитопом CD38, высоко экспрессируемым опухолевыми плазматическими клетками, и обладающее комплексным механизмом действия.

Наряду с иммунными эффекторными механизмами (антителозависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз, комплементзависимая цитотоксичность) даратумумаб вызывает индукцию апоптоза за счет перекрестного сшивания с опухолевыми клетками с помощью Fcγ-рецепторов (рис. 1), а также модулирует ферментативную функцию CD38, приводя к уменьшению продукции аденозина и, как следствие, к снижению иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения [6–8].

Наиболее частые проявления ММ — литические повреждения костей, обусловленные повышенной резорбцией вследствие активации остеокластогенеза [9].

CD38 экспрессируется не только опухолевыми плазматическими клетками, но и моноцитами, а также ранними предшественниками остеокластов. Показано, что даратумумаб обладает способностью связываться с CD38 на предшественниках остеокластов посредством эффекторных клеток, в результате чего уменьшается активация остеокластов и снижается резорбция костной ткани [10].

Эффективность и безопасность даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd) в терапии пациентов с ВДММ (в том числе высокого цитогенетического риска), не являющихся кандидатами для последующей аутоТГСК, были оценены в исследовании MAIA III фазы.

Согласно результатам первичного анализа (медиана наблюдения 28 мес) добавление даратумумаба к комбинации Rd привело к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), уменьшению риска прогрессирования или смерти (на 44 %), достоверно более частому достижению полной ремиссии (ПР) и строгой полной ремиссии (сПР) (47,6 % против 24,9 %) по сравнению с больными, которые не получали этот таргетный агент [3].

При последующем наблюдении (медиана 36,4 мес) наибольшее преимущество в увеличении ВБП при добавлении даратумумаба было отмечено в подгруппе ослабленных больных. Риск прогрессирования или смерти при этом был снижен на 38 %. Независимо от общего состояния пациентов применение режима D-Rd приводило к более глубоким ответам и отсутствию минимальной остаточной болезни (МОБ) в большем числе наблюдений по сравнению с больными, получавшими комбинацию Rd. Так, в подгруппе ослабленных пациентов ПР и сПР отмечались у 43,6 % боль-

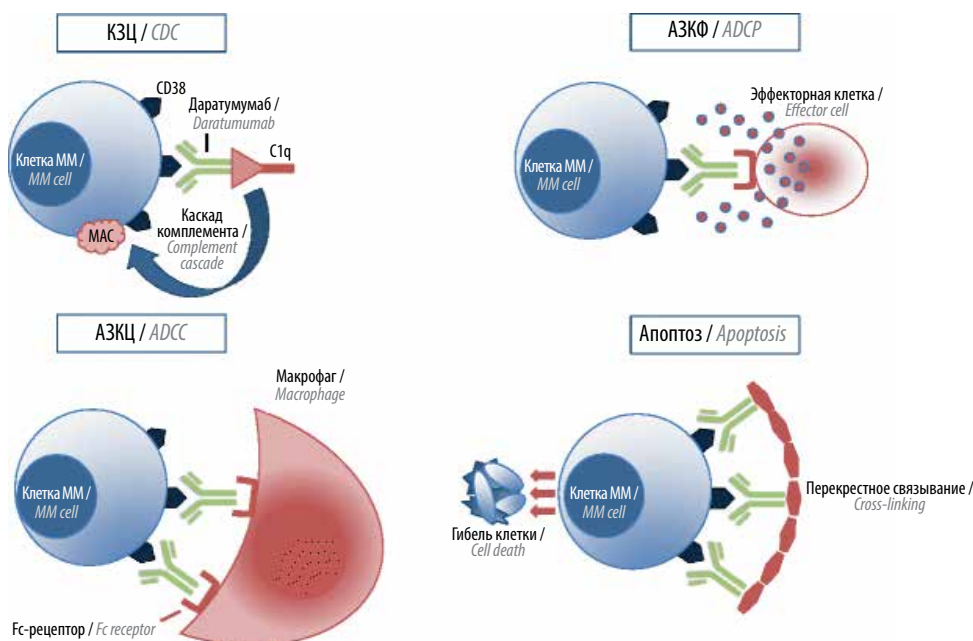


Рис. 1. Механизм действия даратумумаба [6]. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность; ММ – множественная миелома

Fig. 1. Mechanism of action of daratumumab [6]. ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; CDC – complement-dependent cytotoxicity; MM – multiple myeloma

ных из группы D-Rd и у 30,8 % – из группы Rd; МОБ-отрицательный статус зафиксирован в 23,8 и 10,1 % случаев соответственно. В подгруппе с удовлетворительным соматическим статусом ПР и сПР были достигнуты в 54,6 % наблюдений (D-Rd) против 24 % (Rd), а МОБ-отрицательный статус – в 33,3 % против 8,5 % наблюдений [11].

К. Weisel и соавт. [12] опубликовали обновленные результаты исследования MAIA III фазы с медианой наблюдения 64,5 мес. В группе D-Rd сохранялось преимущество в достижении ВБП перед Rd (61,9 % против 34,4 %, $p < 0,0001$), в том числе в подгруппах с высоким цитогенетическим риском, наличием экстрамедуллярных плазмочитом, с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 75 лет. Достоверно чаще определялись МОБ-отрицательный статус (32,1 % против 11,1 %, $p < 0,0001$), устойчивый МОБ-отрицательный статус (18,8 % против 4,1 % при длительности >12 мес и 16,8 % против 3,3 % при длительности >18 мес, $p < 0,0001$), а общая частота ответа составила 92,9 % против 81,6 % ($p < 0,0001$) по сравнению с режимом Rd. Медиана общей выживаемости в группе Rd составила 65,5 мес, а в группе D-Rd не была достигнута.

При длительности наблюдения >5 лет не было зафиксировано ухудшения профиля безопасности даратумумаба. Среди нежелательных явлений III–IV степени гематологическая токсичность была представлена эпизодами нейтропении (54,1 % случаев в группе D-Rd против 37 % в группе Rd) и анемии (17 % против

21,6 %), а наиболее серьезными проявлениями негематологической токсичности оказались пневмонии, наблюдаемые в 19,5 и 10,7 % случаев соответственно.

Результаты исследования MAIA III фазы послужили основой для принятия решения о целесообразности применения режима D-Rd у пациентки 75 лет с ВДММ высокого цитогенетического риска и множественными костными плазмочитомами в представленном клиническом наблюдении. На фоне проводимой терапии очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) была достигнута уже после 8 введений даратумумаба и сохраняется на протяжении 20 мес. Больная отмечает значительное улучшение качества жизни наряду с удовлетворительной переносимостью лечения и отсутствием значимых нежелательных явлений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 75 лет, впервые обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Липино» в конце января 2022 г. с жалобами на выраженный болевой синдром в области позвоночника и костях, из-за которого самостоятельное передвижение было ограничено, активность значительно снижена.

При обследовании, результаты которого были представлены ранее [13], в анализах крови выявлена нормохромная анемия (уровень гемоглобина 112 г/л); показатели концентрации общего белка и кальция, а также функции почек оставались в пределах нормальных значений. В связи с наличием патологических компрессионных

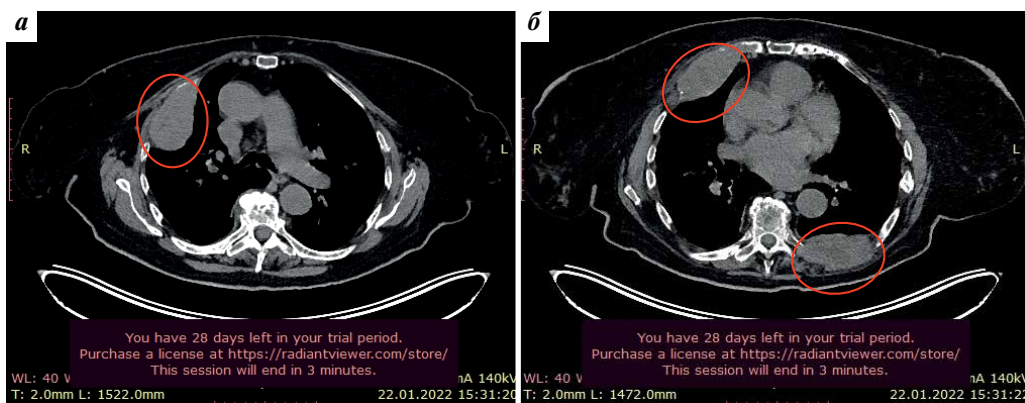


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в дебюте заболевания (до начала терапии): а — мягкотканый компонент в переднем отрезке III ребра справа (70 × 39 мм); б — мягкотканые компоненты в передней части IV ребра справа (79 × 37 мм) и задней части VIII ребра слева (73 × 36 мм)

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose at disease onset (prior to therapy): a — soft-tissue component on the anterior segment of rib III on the right (70 × 39 mm); б — soft-tissue components on the anterior part of rib IV on the right (79 × 37 mm) and posterior part of rib VIII on the left (73 × 36 mm)

переломов тел Th_6 - и Th_7 -позвонков, определяемых ранее по данным компьютерной томографии, и подозрением на опухолевый процесс выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: обнаружен распространенный остеодеструктивный процесс с множественными мягкоткаными компонентами, патологическими переломами ребер и компрессионными патологическими переломами тел Th_6 - и Th_7 -позвонков. Наиболее крупные из выявленных внекостных компонентов были отмечены в III ребре справа (размерами 70 × 39 мм) (рис. 2, а), передней части IV ребра справа (79 × 37 мм) и задней части VIII ребра слева (73 × 36 мм) (рис. 2, б). Мягкотканые образования меньшего размера определялись в области правой ключицы, левой лопатки, правой подвздошной кости, нижней трети правого бедра и в позвонках (C_2 , Th_9 , Th_{10} , Th_{11}).

По данным иммунохимического исследования выявлена секреция белка Бенс-Джонса λ -типа (в сыворотке крови — 2,8 г/л, в моче — 2,28 г/сут).

Пациентке были выполнены аспирационная биопсия костного мозга, трепанобиопсия подвздошной кости. При цитологическом исследовании обнаружено 40,4 % плазматических клеток, преимущественно молодых форм, которые, согласно результатам проведенного иммунофенотипирования с применением 8-проточной цитофлуориметрии, оказались aberrантными по экспрессии антигенов CD19, CD45, CD56 (рис. 3) [13].

По данным цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в 8,0–10,0 % проанализированных плазматических клеток костного мозга выявлены амплификация локуса гена $\text{CKS1B}/1\text{q}21$ (1 дополнительный сигнал) и амплификация локуса гена $\text{MYEOV}/11\text{q}13.3$ (1 дополнительный сигнал); в 11 % кле-

ток — делеция локусов генов $\text{DLEU}/13\text{q}14.2$, $\text{LAMP}/13\text{q}34$; в 7,0 % клеток — делеция $\text{TP53}/17\text{p}13$ (соответствует пороговому значению (7,0)).

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям [4, 14] был установлен высокий цитогенетический риск.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата (рис. 4) в костном мозге обнаружены интерстициальные скопления зрелых плазмоцитов и плазмобластов, которые характеризуют субстрат плазмноклеточной миеломы [13].

На основании результатов проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ММ Бенс-Джонса λ -типа, с распространенным остеодеструктивным процессом и множественными массивными мягкоткаными компонентами, патологическими переломами ребер, компрессионными и патологическими переломами тел Th_6 -, Th_7 -позвонков. Стадия IIIA (Durie–Salmon). Стадия III (R-ISS).

Как сообщалось нами ранее [13], пациентке с марта 2022 г. в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» инициирована 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).

Первая оценка противоопухолевого ответа была проведена после 8 введений даратумумаба (2 циклов лечения). При цитологическом исследовании костного мозга отмечено отсутствие плазмноклеточной инфильтрации, выявленной в дебюте заболевания. Количество плазматических клеток составило 0,6 % без отчетливых признаков aberrантности (0,003 % по CD56), что определило МОБ-отрицательный статус.

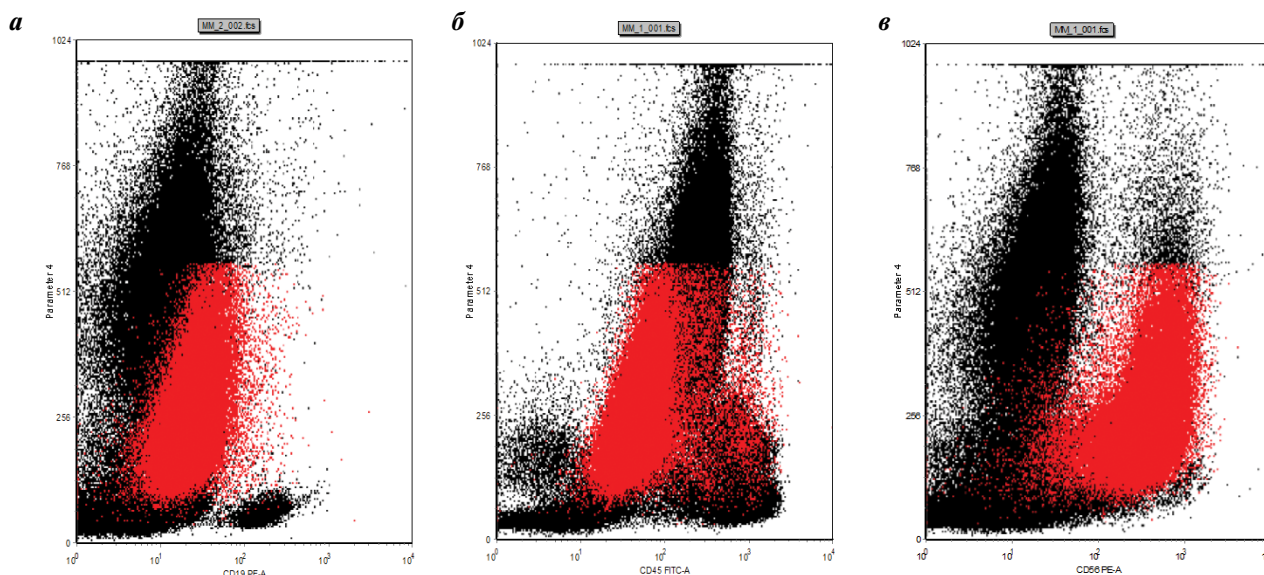


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейты плазматических клеток $CD38^{++}SSC^{+}$ (выделены красным цветом) (а–в) [13]: а – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; б – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах, по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC; в – по оси абсцисс – экспрессия антигена CD56 на плазмоцитах, по оси ординат – 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) (a–v) [13]: a – on the abscissa axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators; б – on the abscissa axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators; в – on the abscissa axis – expression of CD56 antigen on plasmacytes, on the ordinate axis – lateral light scattering SSC indicators

По данным иммунохимического исследования белок Бенс-Джонса ни в сыворотке крови, ни в моче не обнаружен.

Пациентка отмечала купирование оссалгий, значительное улучшение двигательной активности, стала передвигаться самостоятельно.

На основании результатов проведенного обследования констатируется ОХЧР, терапия в режиме D-Rd продолжена (даратумумаб 16 мг/кг внутривенно капельно 1 раз

в 2 нед + 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) [13].

Повторная оценка противоопухолевого ответа была выполнена после того, как больная получила суммарно 16 введений даратумумаба. В костном мозге выявлено 0,95 % плазматических клеток, aberrантных по экспрессии CD56, что расценено как МОБ-положительный статус. Сохранялась иммунохимическая ремиссия.

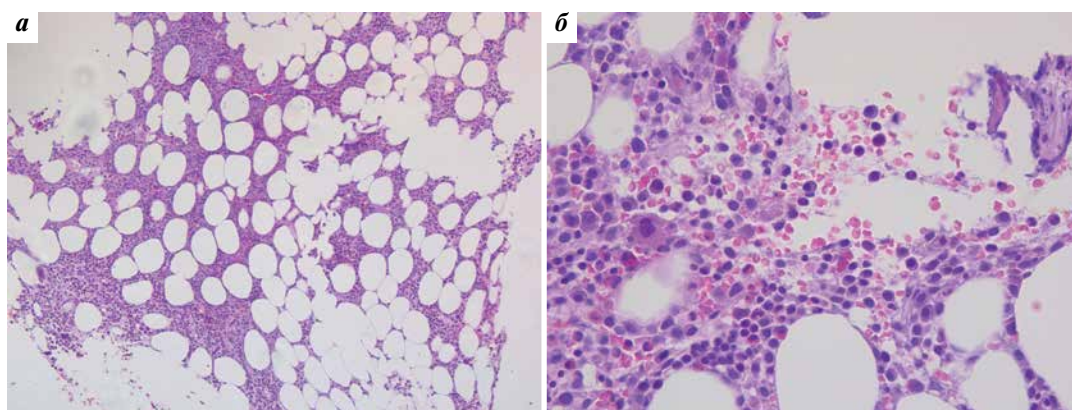


Рис. 4. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга из подвздошной кости (окраска гематоксилином и эозином) [13]: а – гипоклеточный костный мозг с интерстициальным инфильтратом из плазмоцитоидных клеток. $\times 100$; б – разрозненные плазмоциты среди гемопоэтических клеток. $\times 400$

Fig. 4. Histological study of bone marrow biopsy from the iliac bone (hematoxylin and eosin staining) [13]: а – hypocellular bone marrow with plasma cell interstitial infiltrate. $\times 100$; б – isolated plasma cells among hematopoietic cells. $\times 400$

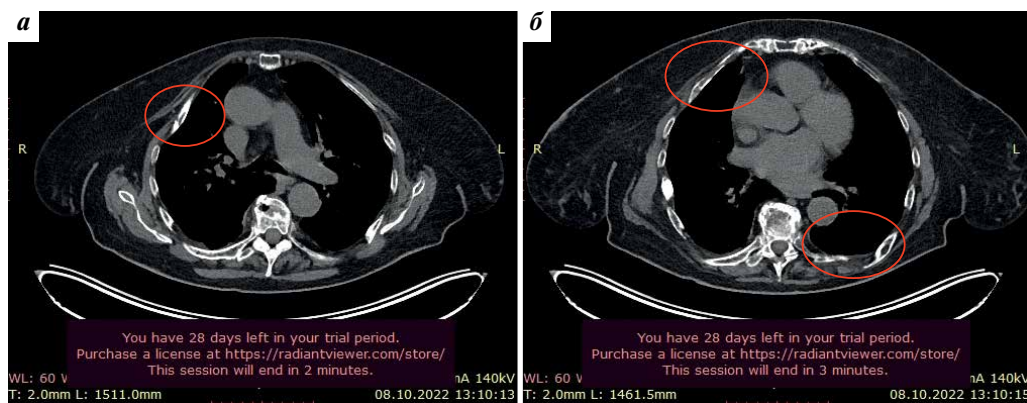


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой после 16 введений даратумумаба: а — мягкотканый компонент в переднем отрезке III ребра справа не определяется. Остеосклероз; б — мягкотканые компоненты в передней части IV ребра справа и в задней части VIII ребра слева не определяются. Остеосклероз

Fig. 5. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after 16 administrations of daratumumab: а — soft-tissue component on the anterior segment of rib III is not visible. Osteosclerosis; б — soft-tissue components on the anterior part of rib IV on the right and posterior part of rib VIII on the left are not visible. Osteosclerosis

Пациентке повторно выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, и выявлен полный регресс определяемых ранее наибольших внекостных компонентов в III, IV и VIII ребрах с образованием неравномерного остеосклероза (рис. 5). Наряду с этим значительно уменьшились в размерах или полностью регрессировали остальные мягкотканые образования.

Учитывая сохраняющийся выраженный противоопухолевый эффект (ОХЧР), отсутствие болевого синдрома, терапия в режиме D-Rd продолжена с введением даратумумаба 1 раз в 4 нед.

К настоящему времени больная получила 30 введений даратумумаба. Очередная оценка противоопухолевого ответа показала, что сохраняется полная иммунохимическая ремиссия. В костном мозге количество плазматических клеток составило 0,4 %, при последующем иммунофенотипировании которых признаков аберрантности по экспрессии CD56 и $\text{suIg}\kappa/\lambda$ выявлено не было. Установлен МОБ-отрицательный статус.

По данным ПЭТ/КТ отмечено дальнейшее уменьшение некоторых мягкотканых компонентов с сохранением количества и структуры наблюдаемых участков деструкции в костях по сравнению с предыдущим исследованием, выполненным после 16 введений даратумумаба.

За период наблюдения за пациенткой значимых нежелательных явлений зафиксировано не было. Гематологическая токсичность проявилась 2 эпизодами нейтропении I–II степени. Отмечены 2 эпизода инфекции верхних отделов дыхательных путей. Первое введение даратумумаба осложнилось развитием инфузионной реакции (крапивница и одышка), которая была купирована дополнительным назначением антигистаминных средств. Ни одно из нежелательных явлений не повлияло на увеличение межкурсовых интервалов, что

позволило соблюдать рекомендованные сроки лечения. В настоящее время терапия продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении патогенеза ММ были выявлены молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток, которые определяют течение заболевания, прогноз и ответ на терапию. Выделены хромосомные аномалии высокого риска: $t(4;14)$, $t(14;16)$ и $\text{del}(17p)$ [15–17].

По данным ретроспективного исследования [18], включившего 1890 пациентов с ВДММ (медиана возраста 72 года), медиана ВВП в группе с отсутствием $t(4;14)$ и $\text{del}(17p)$ составила 24 мес, в группе с наличием $t(4;14)$ — 14 мес, а в группе с $\text{del}(17p)$ — 11 мес ($p < 0,001$). Медианы общей выживаемости составили 50, 32 и 19 мес по указанным группам соответственно ($p < 0,001$).

По данным некоторых авторов, неблагоприятным прогностическим значением обладают хромосомная аберрация $\text{amp}1q21$, а также количество дополнительных копий данного локуса [19].

К. Neben и соавт. [20] показали, что ВВП в группе пациентов с наличием $\text{amp}1q21$ составила 26,6 мес по сравнению с 39,3 мес в группе без этого цитогенетического нарушения ($p = 0,0002$). Отмечено, что при обнаружении 1 дополнительной копии локуса $1q21$ медиана ВВП составила 28 мес ($p = 0,001$), а при выявлении >2 дополнительных копий — 17,6 мес ($p = 0,0062$).

Пациентам пожилого возраста с ВДММ и высоким цитогенетическим риском, не являющимся кандидатами для выполнения аутоТГСК, целесообразно проведение таких программ противоопухолевой тера-

пии, которые могли бы обеспечивать увеличение ВВП и общей выживаемости при удовлетворительной переносимости и сохранении минимальной токсичности. Таким образом, применение режима D-Rd у пациентки пожилого возраста с ВДММ высокого риска, наличием хромосомных aberrаций del17p и amp1q21 представляется обоснованным.

А.А. Jakubowiak и соавт. [21] опубликовали результаты объединенного анализа данных пациентов с ВДММ высокого цитогенетического риска, не являющихся кандидатами для аутоТГСК, из рандомизированных исследований MAIA и ALCYONE. В этих исследованиях была проведена сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии при добавлении даратумумаба к режимам Rd (в первом случае) и VMP (во втором случае) и терапии без введения этого моноклонального антитела.

При медиане наблюдения 43,7 мес добавление даратумумаба к режимам Rd и VMP приводило к снижению риска прогрессирования или смерти на 41 %, увеличению частоты достижения общего ответа (92,1 % против 74,2 %), ПР и сПР (41,6 % против 22,5 %), а также МОБ-отрицательного статуса (24,8 % против 5,6 %).

Достижение МОБ-отрицательного статуса (как прогностически ценного биомаркера отдаленных результатов) после 8 введений даратумумаба в совокупности со значительным уменьшением объема опухоли в представленном клиническом наблюдении подтверждает выбор оптимальной терапии. Несмотря на выявление МОБ при последующей оценке противо-

опухолевого ответа, лечение в прежнем режиме было продолжено и привело к повторному достижению МОБ-отрицательного статуса.

Следует отметить, что полученный глубокий противоопухолевый ответ (ОХЧР), зафиксированный после 8 введений даратумумаба, наблюдается на протяжении 20 мес терапии, что наряду с клиническим эффектом и сохранением удовлетворительного качества жизни пациентки пожилого возраста с ММ высокого риска позволяет надеяться на дальнейшее углубление ответа, достижение устойчивого МОБ-отрицательного статуса и увеличение выживаемости.

Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и подтверждают необходимость продолжения лечения даратумумабом, продемонстрировавшим высокую эффективность и управляемый профиль безопасности при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку выживаемость пациентов с ВДММ с каждой последующей линией терапии ухудшается, целесообразно проведение эффективной терапии на более раннем этапе. Применение моноклонального антитела в такой ситуации приводит к углублению противоопухолевого ответа, увеличению частоты достижения МОБ-отрицательного статуса и улучшению выживаемости во всех подгруппах больных, включая пациентов пожилого возраста с высоким цитогенетическим риском и большим объемом опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
2. 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
3. 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
4. NCCN Guidelines. Version 2.2024. Multiple Myeloma.
5. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA–ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000528
6. Sanchez L., Wang Y., Siegel D.S., Wang M.L. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):51. DOI: 10.1186/s13045-016-0283-0
7. Overdijk M.B., Jansen J.H., Nederend M. et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via Fcγ receptor-mediated cross-linking. *J Immunol* 2016;197(3):807–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1501351
8. Baum N., Fliegert R., Bauche A. et al. Daratumumab and nanobody-based heavy chain antibodies inhibit the ADPR cyclase but not the NAD⁺ hydrolase activity of CD38-expressing multiple myeloma cells. *Cancers* 2021;13(1):76. DOI: 10.3390/cancers13010076
9. Giuliani N., Colla S., Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-κappaB ligand (RANKL). *Exp Hematol* 2004;32(8):685–91. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.03.015
10. Costa F., Toscani D., Chillemi A. et al. Expression of CD38 in myeloma bone niche: a rational basis for the use of anti-CD38 immunotherapy to inhibit osteoclast formation. *Oncotarget* 2017;8(34):56598–611. DOI: 10.18632/oncotarget.17896
11. 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. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
12. Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. *HemaSphere* 2023;7(S2):14–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed
13. Рябухина Ю.Е., Аббасбеи 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

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
14. 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
Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya oncologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
15. Bergsagel P.L., Mateos M.V., Gutierrez N.C et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 2013;121(6): 884–92. DOI: 10.1182/blood-2012-05-432203
16. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016;127(4):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200
17. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2020;95(5):548–67. DOI: 10.1002/ajh.25791
18. Avet-Loiseau H., Hulin C., Campion L. et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. J Clin Oncol 2013;31(22):2806–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2598
19. Schmidt T.R., Fonseca R., Usmani S.Z. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma. Blood Cancer J 2021;11(4):83. DOI: 10.1038/s41408-021-00474-8
20. Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A. et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. Blood 2012;119(4):940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164
21. Jakubowiak A.J., Kumar S., Medhekar R. et al. Daratumumab improves depth of response and progression-free survival in transplant-ineligible, high-risk, newly diagnosed multiple myeloma. The Oncologist 2022;27:e589–e96. DOI: 10.1093/oncolo/oyac067

Вклад авторов

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

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

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение за пациенткой;

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

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contribution

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

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

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

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

T.T. Valiev: analyzing publications on the topic of the article, 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>

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

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

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

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

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. 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 her data.

Статья поступила: 18.12.2023. **Принята к публикации:** 17.01.2024.

Article submitted: 18.12.2023. **Accepted for publication:** 17.01.2024.