

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16



Для цитирования: Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома». Онкогематология 2023;18(2):10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16

For citation: Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Expert Council Review “Multiple myeloma”. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16

Обзор экспертного совета «Множественная миелома»

17 декабря 2022 г.

17 декабря 2022 г. в Москве состоялся экспертный совет «Множественная миелома». Мероприятие было организовано Онкологическим центром Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). На конференции ведущие специалисты в области гематологии обсудили самые актуальные вопросы диагностики и лечения больных множественной миеломой, а также поделились собственными подходами к терапии этого заболевания.

В ходе экспертного совета ведущие специалисты страны обсудили использование современных схем и режимов терапии впервые диагностированной и рецидивирующей множественной миеломы у пациентов как кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК), так и не кандидатов, поделились опытом терапии наиболее частых осложнений, наблюдаемых у больных множественной миеломой, а также представили актуальные возможности диагностики этого заболевания.

Открывая конференцию, д.м.н., профессор Сергей Васильевич Семочкин привел исторический обзор эволюции представлений о множественной миеломе. Первым пациентом с множественной миеломой считается Томас Александр Макбин — бакалейщик из Лондона, которого в 1845 г. по поводу выраженных отеков, сильных болей в костях и спонтанных переломов наблюдал доктор Уильям Макинтайр [1]. В связи с отеками доктор Макинтайр заподозрил у больного нефрит и решил протестировать мочу на наличие альбумина. К его удивлению, при нагревании мочи белковый осадок растворялся при температуре 75 °С, что для альбумина не является характерным свойством. Тогда он отправил образцы мочи биохимику Генри Бенс-Джонсу в больницу Святого Георгия, который, изучив свойства полученного белка, в 1847 г. в журнале The Lancet описал найденный белок как «гидратированный продукт окисления альбумина» [2]. В 1873 г. видным отечественным деятелем медицины, профессором Осипом Александровичем Рустицким во время стажировки в институте патологической анатомии в университете Страсбурга при аутопсии 47-летнего мужчины с множественными опухолями костей черепа, плечевой кости, ребер, грудины и позвонков был впервые предложен термин «множественная миелома». Наконец, в 1889 г. австрийский патолог Отто Калер связал между собой работы О.А. Рустицкого и Г. Бенс-Джонса

в одно заболевание. При аутопсии 54-летнего мужчины им были обнаружены костные поражения, описанные ранее О.А. Рустицким при множественной миеломе, а белок мочи имел характеристики, схожие с белком, описанным Г. Бенс-Джонсом [3]. В ходе доклада была также подчеркнута роль советских ученых во главе с Николаем Николаевичем Блохиным в синтезе сарколизина — первого эффективного противомиеломного препарата, а также приведен исторический экскурс по эволюции противомиеломной терапии.

Д.м.н., профессор Владислав Олегович Саржевский осветил роль трансплантации костного мозга в лечении больных множественной миеломой. Согласно американским, европейским и российским клиническим рекомендациям, в настоящее время выполнение всем пациентам ауто-ТГСК в 1-й линии терапии является стандартным подходом при условии отсутствия у них противопоказаний к проведению трансплантации [4–6]. Профессор В.О. Саржевский представил клинический случай лечения пациента 57 лет с множественной миеломой иммунохимического варианта Gκ, протеинурией Бенс-Джонса κ и мутацией t(11;14)(q13;q14). После 1-го курса индукционной терапии в режиме СуВорD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) у больного было отмечено прогрессирование заболевания, в связи с чем проведено 2 курса терапии в режиме VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) с достижением минимального ответа в виде снижения парапротеинемии на 25 %. В связи с этим больному была предложена терапия с включением анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба. Проведено 2 курса терапии в режиме Dara-Rd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) с достижением полной ремиссии (ПР), что позволило впоследствии выполнить пациенту ауто-ТГСК. Таким образом, было продемонстрировано преимущество применения даратумумаба в лечении множественной миеломы как

терапевтического «мостика» к ауто-ТГСК. В связи с этим врачи и исследователи в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова предположили, что инкорпорация даратумумаба в режим предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом может привести к максимально глубокому противоопухолевому ответу и улучшить трансплантационные результаты терапии множественной миеломы. В.О. Саржевским была представлена схема терапии, согласно которой введения даратумумаба осуществляются в дни -7, 0, +7 и +14 от трансфузии ауто-ТГСК.

В настоящий момент проведено исследование, в которое были включены 17 пациентов (47 % мужчин и 53 % женщин). Медиана возраста пациентов — 56 (41–65) лет. У 50 % больных трансплантация проведена в очень хорошей частичной ремиссии заболевания (ОХЧР), у 25 % — в ПР и у 25 % — в частичной ремиссии (ЧР). Инкорпорация даратумумаба в режим кондиционирования не сопровождалась увеличением токсичности: медиана длительности агранулоцитоза составила 7,5 (6–13) дня, тромбоцитопении — 6 (3–16) дней. Наиболее частым проявлением негематологической токсичности были инфекции, которые констатированы у 5 (29,4 %) больных, у 4 (80 %) из них выявлена инфекция кровотока, у 1 (20 %) — пневмония. При контрольном обследовании на сроке +3 мес после ауто-ТГСК 64 % больных достигли строгой ПР, 31 % — ПР, 5 % — ОХЧР. Таким образом, применение даратумумаба в перитрансплантационном периоде сопровождалось улучшением ответа после ауто-ТГСК у 13 (81 %) больных, при этом не отмечалось проявлений кумулятивной токсичности от добавления даратумумаба к стандартному режиму предтрансплантационного кондиционирования.

Значению минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе был посвящен доклад **д.б.н. Людмилы Юрьевны Гривцовой**. В настоящий момент МОБ является мощным прогностическим фактором общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости пациентов с множественной миеломой. Основные методы, широко применяемые в оценке МОБ при множественной миеломе, — многоцветная проточная цитометрия и молекулярно-генетические методы исследования. Критерием достижения МОБ-отрицательной ремиссии считается отсутствие клональных плазматических клеток, определяемое методами, чувствительность которых составляет не менее 1×10^{-5} (1 на 100 тыс. клеток). При этом анализ необходимо проводить в образце с количеством клеток не менее 2 млн [7]. Применение 8-параметровой проточной цитометрии (цитометрия нового поколения) позволяет достичь чувствительности 1×10^{-6} (1 на 1 млн клеток) [8]. Использование 10-параметровой проточной цитометрии с включением CD138/CD27/CD117/CD38/CD56/CD45/CD19/CyIgk/CyIg/CD81 значительно увеличивает чувствительность метода до 2×10^{-6} [9]. Значение

МОБ как независимого фактора прогноза было продемонстрировано в исследовании испанской группы РЕТНЕМА, в котором достижение МОБ-отрицательной ремиссии у пациентов групп высокого и стандартного цитогенетического риска сопровождалось сопоставимыми показателями выживаемости (97 и 91 % соответственно) [10]. Таким образом, включение новых агентов, позволяющих достичь максимально глубоких ответов, в индукционные режимы терапии дало бы возможность улучшить терапевтические результаты. Так, по данным исследования МАИА, инкорпорация даратумумаба в режим Rd (леналидомид, дексаметазон) сопровождалась значимо большей частотой достижения МОБ-отрицательных ремиссий на всех контрольных точках [11]. У пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой множественной миеломы включение даратумумаба в режимы Rd (исследование POLLUX) и Vd (бортезомиб, дексаметазон) (исследование CASTOR) сопровождалось более чем 3-кратным увеличением частоты достижения МОБ-отрицательного статуса [12, 13]. В заключение доклада Л.Ю. Гривцова вновь подчеркнула важность критерия МОБ как прогностического маркера успеха терапии и роль даратумумаба в качестве наиболее эффективного препарата, позволяющего со значимо большей частотой добиться МОБ-отрицательных ремиссий как в случае первично-диагностированной множественной миеломы, так и при рецидиве или рефрактерном течении заболевания.

Важность применения наиболее эффективных препаратов в более ранних линиях терапии множественной миеломы была подчеркнута **д.м.н., профессором Олегом Анатольевичем Рукавицыным**. При непрямом сравнении когорт пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, включенных в исследования II–III фаз, наиболее продолжительная медиана БПВ была отмечена при инкорпорации даратумумаба в схему терапии Rd и составила 44,5 мес (Dara-Rd) по сравнению с 26,3 мес при включении карфилзомиба (KRd), 20,6 мес при использовании режима с иксазомибом (Ixa-Rd) и 19,4 мес при применении элутузумаба (Elo-Rd) [14–16]. Опираясь на полученные данные, профессор О.А. Рукавицын также наглядно продемонстрировал преимущества включения даратумумаба в режимы терапии рецидивирующей множественной миеломы. Так, в исследовании CANDOR инкорпорация даратумумаба в режим с карфилзомибом и дексаметазоном (Dara-Kd) значимо улучшила показатели БПВ: медиана 28,6 мес в группе Dara-Kd против 15,2 мес в группе Kd ($p < 0,0001$) [17]. Результаты исследования CASTOR выявили увеличение БПВ при использовании режима Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон): медиана 16,7 мес против 7,1 мес в группе Vd ($p < 0,0001$) [12]. Наконец, в исследовании APOLLO медиана БПВ при использовании режима с включением даратумумаба, помалидомида и дексаметазона (Dara-Pd) составила 12,4 мес против 6,5 мес при применении дуплета

($p < 0,0001$) [18]. Таким образом, добавление анти-CD38-моноклонального антитела — даратумумаба — значительно увеличивает эффективность терапии в любой комбинации, что позволяет использовать данные режимы для долгосрочной непрерывной терапии и профилактики рецидивов.

В докладе **д.м.н., профессор Первин Айдыновна Зейналова** подчеркнула неизлечимость множественной миеломы, а значит, важность достижения глубоких ремиссий на более ранних этапах для улучшения долгосрочных результатов терапии. Наиболее эффективным классом препаратов являются моноклональные антитела к CD38 — даратумумаб и изатуксимаб. Несмотря на общий связывающий рецептор, эпитопы связывания с CD38 у препаратов различны. Таким образом, даратумумаб способен вызывать апоптоз за счет вторичного сигналинга, в то время как изатуксимаб за счет уникального связывания способен вызывать прямой апоптоз опухолевых клеток [19]. В исследовании IKEMA добавление изатуксимаба к режиму Kd (Isa-Kd) значимо улучшало показатели БПВ (медиана 35,7 мес против 19,2 мес), что сопровождалось практически двукратным снижением риска развития рецидива (относительный риск 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,79) [20]. Частота достижения МОБ-отрицательных ремиссий была также выше в группе Isa-Kd и составила 33,5 % против 15,4 % в группе Kd (отношение шансов 2,78; 95 % ДИ 1,55–4,99). В исследовании ICARIA добавление изатуксимаба к режиму Pd также сопровождалось улучшением показателей БПВ: медиана 11,1 мес против 5,9 мес ($p < 0,0001$) [21]. Частота достижения композитного ответа (ПР + ОХЧР + ЧР) была выше в группе Isa-Pd и составила 60,4 % против 35,3 % в группе Pd ($p < 0,0001$). Инкорпорация изатуксимаба не сопровождалась увеличением токсичности. Так, частота нежелательных явлений, приведших к полной отмене терапии, составила 7,2 % в группе Isa-Pd против 12,8 % в группе Pd. Не менее важным преимуществом применения триплета являлась большая частота достижения полного почечного ответа (71,9 %) по сравнению с таковой при использовании дуплета (38,1 %). В заключение доклада профессор П.А. Зейналова вновь акцентировала внимание на важности инкорпорации моноклональных антител в режимы терапии множественной миеломы, позволяющей достичь более глубоких ответов на терапию по сравнению с ранее принятыми стандартами.

Проблему инфекционных осложнений на разных этапах терапии множественной миеломы осветил **к.м.н. Мобил Илгарович Ахмедов**. Частота развития инфекционных осложнений среди пациентов-кандидатов на ауто-ТГСК может достигать 95 %, при этом наиболее часто инфекции констатируют в фазу плато и на этапе ауто-ТГСК. В структуре инфекционных осложнений преобладают пневмонии (42,4 %), инфекции кровотока (13,0 %) и инфекции мягких тканей

(12,2 %), а этиологически более половины всех инфекционных эпизодов (54,7 %) вызвано бактериальными возбудителями, в то время как доля вирусных и грибковых инфекций составляет 40,2 и 5,7 % соответственно [22]. У не кандидатов на трансплантацию частота развития инфекционных осложнений составляет 65,4 % и возникают они преимущественно в дебюте заболевания [23]. В связи с использованием большого количества таргетных препаратов в различных комбинациях режимов терапии множественной миеломы спектр инфекционных осложнений напрямую зависит от механизма иммуносупрессивного действия антимиеломных агентов. Так, основное проявление инфекционных осложнений на фоне терапии ингибиторами протеасомы за счет супрессии Т-клеточного звена иммунитета — реактивация опоясывающего герпеса, в то время как нейтропения — основной механизм развития инфекционных осложнений при использовании моноклональных антител или иммуномодулирующих агентов. В метаанализе 31 рандомизированного контролируемого исследования по оценке риска развития инфекционных осложнений на фоне современных режимов терапии множественной миеломы был сделан вывод, что основным триггером развития инфекций является соматический статус больного [24]. На этапе трансплантации основные проявления инфекционных осложнений — инфекции кровотока и пневмонии, при этом основными факторами риска развития инфекционных осложнений в фазу до приживления трансплантата являются нейтропения, мукозиты и наличие постоянного центрального венозного доступа, в то время как в фазу после приживления на первую роль выходят реакция «трансплантат против хозяина» в случае аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и нарушения клеточного и гуморального иммунитета [25–29]. Частота развития мукозитов на фоне предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом составляет 75 %, при этом частота развития тяжелых мукозитов — 21 % [30]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по сопроводительной терапии в онкологии в основе профилактики мукозитов, обусловленных предтрансплантационным кондиционированием, лежат криотерапия и гигиена полости рта [31]. Ввиду отсутствия убедительной доказательной базы принципы терапии сводятся к адекватной анальгезии.

В 2022 г. для терапии хронического болевого синдрома, в том числе при злокачественных новообразованиях, в России был зарегистрирован уникальный отечественный препарат тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид), который является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов. Взаимодействие тафалгина с δ -рецепторами ниже на 3 порядка, а с остальными опиоидными рецепторами взаимодействие не определяется. Таким образом, высокая специфичность препарата тафалгин к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных

эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов. Кроме этого, в отличие от опиатов метаболизм тафалгина не зависит от CYP3A4, что критически важно с точки зрения развития возможных лекарственных взаимодействий. Тафалгин характеризуется быстрой абсорбцией при подкожном введении (менее 30 мин) и, следовательно, скорым развитием клинического эффекта и не кумулирует в организме при многократном подкожном введении [32]. Препарат был зарегистрирован на основе данных многоцентрового рандомизированного исследования у пациентов с болевым синдромом, вызванным злокачественными заболеваниями [33]. По оценке исследователей, уже ко 2-му визиту частота достижения отличного эффекта по шкале Лейкерта при терапии хронической боли тафалгином составила 56 % против 33 % при терапии морфином ($p = 0,0209$). По оценке пациентов, частота развития отличного эффекта была также выше в группе тафалгина и составила 70 % против 50 % в группе морфина ($p = 0,0385$). При этом в группе больных, которым проводилась терапия тафалгином, наблюдалась меньшая частота развития нежелательных явлений: 36,69 % (44/120) против 72,88 % (43/59) соответственно. Таким образом, для терапии хронической боли тафалгин по сравнению с морфином является более эффективным препаратом, сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов и не требует оформления контрольно-учетной документации.

В докладе М.И. Ахмедов представил данные единственного на сегодняшний день исследования по частоте инфекционных осложнений после терапии лимфоцитами с химерными анти-BCMA антигенными рецепторами (CAR-T) [34]. Частота развития инфекционных осложнений составила 53 %, которые возникали преимущественно в первые 100 дней после трансфузии CAR-T-лимфоцитов. Основным проявлением инфекций были инфекции верхних (30 %) и нижних (34 %) дыхательных путей, преимущественно вызванные респираторными вирусами (54 %).

В докладе к.м.н. Юлия Евгеньевна Рябухина поделилась собственным опытом Клинического госпиталя «Лапино» по лечению больных множественной миеломой даратумумабсодержащими режимами, в том числе уникальным опытом применения даратумумаба в 1-ю линию терапии. Всего были пролечены 6 больных, медиана возраста составила 63,5 года. Была продемонстрирована высокая эффективность режимов на основе даратумумаба как у больных-кандидатов на ауто-ТГСК, так и среди не кандидатов.

В настоящее время важной проблемой является пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В докладе к.м.н. Евгения Ивановна Желнова поделилась опытом Городской клинической больницы № 52 по лечению больных множественной миеломой в период пандемии COVID-19. Всего в условиях стационара с марта 2020 г. по февраль 2022 г. были пролечены более

1000 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19, из них 9,1 % ($n = 98$) — пациенты с множественной миеломой. Медиана возраста составила 64 (54–83) года. Летальность в этой группе больных составила 27 % ($n = 24$), при этом летальность была выше с увеличением стадии заболевания, при активной фазе заболевания и с увеличением легочного поражения. Более высокие показатели смертности отмечены среди пациентов, получавших бортезомибсодержащие схемы терапии. Летальность в этой группе составила 14 %, в то время как аналогичный показатель среди пациентов, получавших леналидомидсодержащие схемы, — лишь 3 %. Е.И. Желнова связывает полученные результаты с иммуномодулирующим действием леналидомида, что может способствовать более благоприятному течению новой коронавирусной инфекции у больных множественной миеломой. Таким образом, оптимальным режимом терапии множественной миеломы в эру пандемии COVID-19 является режим на основе леналидомида и дексаметазона с возможным опциональным добавлением ингибиторов протеасомы или моноклональных антител.

Д.м.н. Галина Анатольевна Дудина осветила проблему инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у больных множественной миеломой. Было отмечено, что у ВИЧ-инфицированных множественная миелома возникает в гораздо более молодом возрасте (42 года) по сравнению с общей популяцией. Кроме этого, у ВИЧ-инфицированных больных множественная миелома имеет атипичную клиническую эволюцию с тенденцией к проявлению в виде солитарной плазмодомы и секреции низкого уровня парапротеина. При этом прогрессирование множественной миеломы у ВИЧ-инфицированных пациентов быстрое, а ОВ короткая. Подходы к терапии множественной миеломы у ВИЧ-инфицированных идентичны общепринятым с включением антиретровирусных препаратов в схему терапии.

Современному взгляду на осложнения у больных множественной миеломой был посвящен доклад д.м.н. Елены Георгиевны Громовой. Основными осложнениями, регистрируемыми у пациентов с множественной миеломой, являются почечные повреждения, анемии, инфекции, поражения костей, а также полинейропатии. Типичные варианты почечного поражения при множественной миеломе — миеломная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь отложения тяжелых/легких цепей иммуноглобулина, синдром Фанкони взрослых, плазмноклеточная инфильтрация почек, пролиферативный гломерулонефрит, мочекишечная и радиоконтрастная нефропатия. Важным элементом терапии почечного поражения при множественной миеломе являются коррективная доз нефротоксичных препаратов (леналидомида, мелфалана), а также максимальное снижение опухолевой нагрузки. В связи с этим препаратом выбора при почечном поражении будут схемы терапии на основе ингибиторов протеасомы

и дексаметазона, метаболизм которых не зависит от функции почек. Среди современных методик экстракорпоральной коррекции почечной функции у больных множественной миеломой выделяют гемодиализ (рекомендован при изолированном почечном поражении), гемодиализацию (при смешанном поражении, в том числе при лекарственной токсичности), плазмаферез/плазмафильтрацию (у пациентов с синдромом гипервязкости), двойную каскадную плазмафильтрацию. В настоящий момент получены данные, что при снижении уровня свободных легких цепей к 21-му дню терапии на 60 % вероятность восстановления функции почек составляет примерно 80 %.

Заключительный доклад д.м.н. **Евгений Евгеньевич Звонков** посвятил CAR-T-клеточной терапии при множественной миеломе. В исследовании KaIMMa, включившем 128 пациентов, применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии (Idecabtagene Vicleucel) в группе сильно предлеченных больных (84 % с тройной рефрактерностью и 26 % с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T – 6) сопровождалось высокой эффективностью. При медиане наблюдения 24,8 мес частота достижения ОХЧР составила 73 %, ПР – 26 %, а 26 % больных достигли МОБ-отрицательного статуса. Медиана продолжительности ответа на терапию составила 10,9 мес, медиана

БПВ – 8,6 мес. Медиана ОВ составила внушительные 24,8 мес [35]. В исследовании CARTITUDE-1 ($n = 97$) в сопоставимой группе больных (88 % с тройной резистентностью, 42 % с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T – 6) при медиане наблюдения 18 мес частота достижения ответа на терапию составила 98 %, строгой ПР – 80 %, а 58 % больных достигли МОБ-отрицательного статуса. Высокая частота глубоких ответов на терапию транслировалась во впечатляющие показатели БПВ (66 %) и ОВ (81 %) [36].

*Материал подготовили
Ахмедов Мобил Илгарович,*

к.м.н., старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Зейналова Первин Айдыновна,

д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Участники экспертного совета:

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор, руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Саржевский Владислав Олегович, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., заведующая отделением лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск)

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный гематолог Минобороны России (Москва)

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Ахов Андемир Олегович, к.м.н., врач-травматолог Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Желнова Евгения Ивановна, к.м.н., заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (Москва)

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва)

Громова Елена Георгиевна, д.м.н., врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва)

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wikilite 2-A brief history of diagnostic tests for myeloma: Bence Jones protein and beyond. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Wikilite-2-A-brief-history-of-diagnostic-tests-for/13acb192de6ef5762f3242489e8480188ea2a37e> (accessed March 11, 2023).
- Jones H.B. Papers on chemical pathology. Prefaced by the Gulstonian Lectures, read at the Royal College of Physicians, 1846. *Lancet* 1847;50(1263):511–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)63246-4
- Prager medizinische Wochenschrift: offizielles Organ d. Deutschen Section der Aerztekammer für das Königreich Böhmen, d. Aerztekammer für das Königreich Böhmen, d. Centralvereins Deutscher Aerzte in Böhmen, d. Centralvereins Deutscher Aerzte in Mähren u.d. Vereines Deutscher Aerzte in Prag. Bellmann, 1877.
- Callander N.S., Baljevic M., Adekola K. et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):8–19. DOI: 10.6004/jncn.2022.0002
- Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Доступно по: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (дата обращения 11.03.2023).
- Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskie-rekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (accessed March 11, 2023). (In Russ.).
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/jannonc.2020.11.014
- Munshi N.C., Avet-Loiseau H., Anderson K.C. et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 2020;4(23):5988–99. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002827
- Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094–103. DOI: 10.1038/leu.2017.29
- 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
- Kumar S., Facon T., Usmani S.Z. et al. Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the phase 3 MAIA Study. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134847.html> (accessed March 11, 2023).
- Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038
- 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
- Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321
- Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
- Dimopoulos M.A., Lonial S., White D. et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
- Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
- Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
- Martin T.G., Corzo K., Chiron M. et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
- Moreau P., Dimopoulos M.A., Mikhael J. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
- Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- Teh B.W., Harrison S.J., Worth L.J. et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol* 2015;171(1):100–8. DOI: 10.1111/bjh.13532
- Dumontet C., Hulin C., Dimopoulos M.A. et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia* 2018;32(6):1404–13. DOI: 10.1038/s41375-018-0133-x
- Balmaceda N., Aziz M., Chandrasekar V.T. et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer* 2021;21(1):730. DOI: 10.1186/s12885-021-08451-x
- Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H. et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell

- transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(9):795–801. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703920
26. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant* 2021;35(2):e14172. DOI: 10.1111/ctr.14172
 27. Akhmedov M., Wais V., Sala E. et al. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Impact of the immunodeficiency scoring index, viral load, and ribavirin treatment on the outcomes. *Transpl Infect Dis* 2020;22(4):e13276. DOI: 10.1111/tid.13276
 28. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Incidence, etiology, risk factors and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(3):e13842. DOI: 10.1111/tid.13842
 29. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L., Parovichnikova E. Recurrent bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21(1):87–90. DOI: 10.1080/14787210.2023.2151440
 30. Graziutti M.L., Dong L., Miceli M.H. et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(7):501–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705471
 31. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy: MASCC/ISOO Mucositis Guidelines. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592
 32. Тафалгин. Инструкция по применению. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (дата обращения 11.03.2023).
 - Тафалгин. Instructions for use. Register of Medicinal Products of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (accessed March 11, 2023). (In Russ.).
 33. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзельва О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138
 - Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138
 34. Kambhampati S., Sheng Y., Huang C.Y. et al. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2022;6(7):2045–54. Available at: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/7/2045/476960/Infectious-complications-in-patients-with-relapsed> (accessed March 11, 2023). DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004079
 35. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
 36. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8