

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Элотузумаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино»

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

Несмотря на достигнутые успехи в терапии, во многом обусловленные изучением молекулярной биологии, множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, а рефрактерное течение или рецидивы значительно ухудшают прогноз. В связи с этим разработка эффективных терапевтических агентов с принципиально новыми механизмами действия, обеспечивающих увеличение выживаемости, является в настоящее время актуальной задачей. Одна из потенциальных мишеней для иммунотерапевтического воздействия – сигнальные молекулы активации лимфоцитов (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM). Моноклональное антитело элотузумаб, направленное против SLAMF7, применяется в комбинации либо с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) после 1 предшествующей линии терапии, либо с помалидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Pd) после 2 и более линий терапии. Результаты проведенных исследований продемонстрировали преимущество в выживаемости во всех подгруппах пациентов с рецидивами или рефрактерным течением множественной миеломы при применении элотузумаба. Отмечены управляемый профиль безопасности и небольшая частота эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней, что позволяет применять элотузумаб в комбинации с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном у пожилых и ослабленных больных.

Представлен собственный опыт использования элотузумаба в терапии больных рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой. Приведено клиническое наблюдение пациента, которому лечение элотузумабом было инициировано на раннем этапе (после 1 линии предшествующей терапии), оценены эффективность и безопасность использования моноклонального антитела. Значимое улучшение клинического состояния больного и положительная динамика по лабораторным данным отмечены уже в процессе проведения 1-го цикла лечения в режиме Elo-Rd с дальнейшим прогрессивным углублением противоопухолевого ответа наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений.

Ключевые слова: рефрактерная/рецидивирующая множественная миелома, элотузумаб, леналидомид, дексаметазон, стабилизация, углубление противоопухолевого ответа

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М. и др. Элотузумаб в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей множественной миеломой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». Онкогематология 2023;18(4):70–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department

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

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

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

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

Contacts: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Despite the therapy advances, largely due to the study of molecular biology, multiple myeloma remains an incurable disease, and refractory course or relapses significantly worsen the prognosis. In this regard, the development of effective therapeutic agents with fundamentally new mechanisms of action that provide increased survival is currently an urgent task. One potential immunotherapeutic target is signaling lymphocyte activation molecules (SLAMs), and the anti-SLAMF7 monoclonal antibody elotuzumab is used in combination with either lenalidomide and dexamethasone (Elo-Rd regimen) after 1 prior line of therapy, or with pomalidomide and dexamethasone (Elo-Pd regimen) after 2 or more lines of therapy. The results of studies demonstrated a survival benefit in all subgroups of patients with refractory or relapsed multiple myeloma when using elotuzumab. A manageable safety profile and a low frequency of grade III–IV induced myelosuppression were noted, which allows the use of elotuzumab in combination with lenalidomide or pomalidomide and dexamethasone in elderly and debilitated patients.

We present our own experience of using elotuzumab in the treatment of patients with refractory/recurrent multiple myeloma. A clinical case of a patient in whom treatment with elotuzumab was initiated at an early stage (after 1 line of previous therapy) is presented; the effectiveness and safety of using the monoclonal antibody are assessed. A significant improvement in the patient's clinical condition and positive dynamics according to laboratory data were noted already during the 1st cycle of Elo-Rd regimen with a further progressive deepening of the antitumor response along with satisfactory tolerability and the absence of significant adverse events.

Keywords: refractory/relapsed multiple myeloma, elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone, stabilization, deepening of antitumor response

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Abbasbeyli F.M. et al. Elotuzumab in the treatment of patients with refractory and relapsed multiple myeloma. Experience of the Lapino Clinical Hospital Oncohematology Department. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):70–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-70-77>

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в терапии, во многом обусловленные изучением молекулярной биологии, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием. Прогноз значимо ухудшается при рефрактерном течении или развитии рецидивов [1], в связи с чем разработка эффективных терапевтических агентов с принципиально новыми механизмами действия, обеспечивающих увеличение выживаемости, является в настоящее время актуальной задачей.

Понимание патофизиологических характеристик ММ, включающих супрессию иммунитета, повышение уровня интерлейкина 6, нарушение микроокружения костного мозга и повышенную активность остеокластов, привело к появлению таких новых классов противоопухолевых агентов, как иммуномодуляторы, ингибиторы протеасомы, моноклональные антитела (МКА).

В течение нескольких лет применение режимов лекарственной противоопухолевой терапии в комбинации с МКА значимо увеличило общую выживаемость (ОВ) пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, что привело к дальнейшему изучению возможности их использования у пациентов как с впервые диагностированной ММ, так и с рефрактерной/рецидивирующей ММ (р/р ММ).

В качестве потенциальных мишеней для иммуно-терапевтических агентов при ММ рассматривают поверхностные антигены, сигнальные молекулы и ме-

диаторы адгезии, вовлекающие стромальные клетки костного мозга [2].

Сигнальные молекулы активации лимфоцитов (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM) обеспечивают регуляцию иммунной системы. Одним из белков-рецепторов, входящих в семейство SLAM, является SLAMF7 (CS1, CD319), экспрессия которого обнаруживается на иммунных (NK-клетках, активированных Т-клетках, моноцитах, дендритных и В-клетках) и опухолевых плазматических клетках [3–6].

Структура SLAMF представляет собой дистальный вариативный Ig-подобный (IgV) и проксимальный C2-подобный (IgC2) домены во внеклеточной части, а также один или несколько иммунорецепторных тирозинсоставляющих (ITSM) в цитоплазматической части. Взаимодействия между рецепторами SLAMF происходят в их IgV-доменах между идентичными или разными типами гемопоэтических клеток. Рецепторы SLAMF7 опосредуют регуляторные эффекты в присутствии SLAM-ассоциированного белка семейства адаптеров (SAP) EAT-2 [3, 5].

Элотузамаб – гуманизированное МКА IgG1, направленное против SLAMF7. Эффект элотузамаба определяется двойным механизмом действия, включающим прямую активацию NK-клеток и антителозависимую клеточную цитотоксичность, опосредованную взаимодействием с Fc-рецепторами CD16, находящимися на поверхности NK-клеток (рис. 1) [5].

SAP способствует стабилизации адгезии между NK-клетками и клетками-мишенями за счет связывания

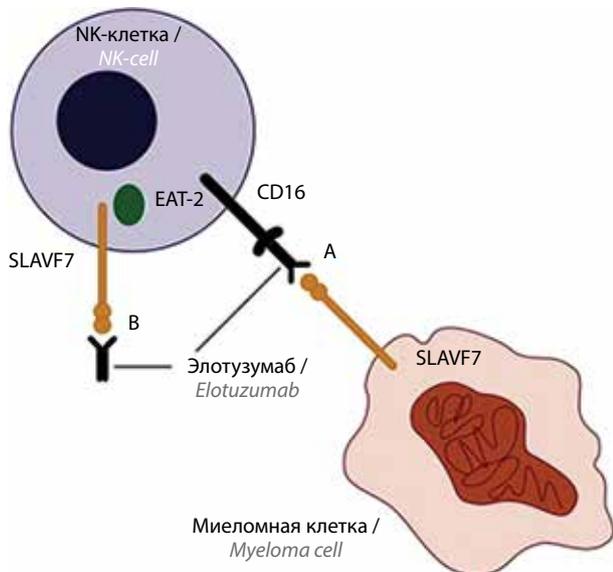


Рис. 1. Механизм действия элотузумаба [5]
Fig. 1. Elotuzumab mechanism of action [5]

SLAMF с протеинтирозинкиназой и предотвращения взаимодействия SLAMF с ингибирующими сигналами (SHIP и SHP-1). EAT-2 контролирует функцию NK-клеток через кальциевые каналы и путь MAPK/Erk. Элотузумаб активирует NK-клетки, что приводит к ускоренной секреции интерлейкина 2 и фактора некроза опухолей, которые индуцируют цитотоксичность NK-клеток [3, 7].

Эффективность и безопасность элотузумаба в терапии больных р/р ММ были оценены как при использовании в монорежиме, так и в составе триплетов.

Применение элотузумаба в монорежиме показало ограниченную активность. Из 35 больных, включенных в исследование, в 26,5 % наблюдений отмечалась стабилизация, которая была наилучшим противоопухолевым ответом [8].

В доклинических исследованиях (на моделях ксенотрансплантатов) был обнаружен синергизм элотузумаба и иммуномодулятора леналидомида. Показано, что применение элотузумаба в комбинации с леналидомидом приводит к снижению секреции интерлейкина 2, увеличению экспрессии CD25 на NK-клетках, что дополнительно стимулирует активацию NK-клеток, усиливает продукцию интерферона γ , в результате чего наблюдается большее уничтожение опухолевых клеток, чем при использовании этих противоопухолевых агентов в монорежиме [9].

В рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в которое были включены 646 пациентов с р/р ММ, получивших от 1 до 3 линий терапии, оценены эффективность и безопасность элотузумаба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (режим Elo-Rd) по сравнению с использованием комбинации леналидомида с дексаметазоном (режим Rd).

При первичном анализе (медиана наблюдения 24,5 мес) выживаемость без прогрессирования (ВБП)

в группе пациентов, получавших элотузумаб, составила 19,4 мес, в другой – 14,9 мес ($p < 0,001$), риск прогрессирования или смерти был снижен на 30 %. Частота общего ответа была значимо выше в группе Elo-Rd по сравнению с Rd – 79 и 66 % соответственно ($p < 0,001$). При этом очень хорошая частичная ремиссия и более глубокий ответ наблюдались в 33 и 28 % случаев с продолжительностью ответа 21 и 17 мес соответственно [10].

Результаты окончательного анализа (медиана наблюдения более 70 мес) [11] показали, что добавление элотузумаба к леналидомиду и дексаметазону приводит к значимому увеличению ОВ (на 8,7 мес) в большинстве подгрупп пациентов (в том числе высокого цитогенетического риска, пожилого возраста), составляя 48,3 мес против 39,6 мес в группе Rd ($p = 0,0408$). Риск смерти снижается на 18 % (рис. 2).

У больных, получивших 2–3 предшествующие линии терапии, использование режима Elo-Rd привело к увеличению медианы ОВ на 17,4 мес по сравнению с группой Rd.

При длительном наблюдении в группе Elo-Rd сохранялось преимущество и в показателях ВБП – 19,4 и 14,9 мес соответственно ($p = 0,0005$) (рис. 3).

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) в обеих группах пациентов были диарея, утомляемость, лихорадка. Негематологическая токсичность проявлялась преимущественно инфекциями различной степени тяжести (84 % в группе Elo-Rd, 75 % в группе Rd), основную долю которых составили пневмонии. При этом инфекционные эпизоды III–IV степеней были отмечены с одинаковой частотой в обеих группах. Гематологическая токсичность представлена анемией (44 % в группе Elo-Rd и 38 % в группе Rd), нейтропенией (36 и 43 % соответственно). При этом эпизоды анемии III–IV степеней наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой (18 и 17 % соответственно), а нейтропении III–IV степеней – чаще в группе Rd по сравнению с Elo-Rd (34 и 27 % соответственно).

В случае рефрактерности к леналидомиду в настоящее время применяется иммуномодулятор 3-го поколения помалидомид, мишенью воздействия которого также является белок цереблон (CRBN), однако антипролиферативный эффект более выражен (по данным исследований на доклинических моделях, в 10 раз) [12].

Эффективность помалидомида в комбинации с элотузумабом и дексаметазоном (режим Elo-Pd) по сравнению с режимом Pd (помалидомид, дексаметазон) изучена в исследовании II фазы ELOQUENT-3 [13], в которое были включены 117 больных р/р ММ, получивших 2 и более линий предшествующей терапии, в том числе ингибиторы протеасом и леналидомид. Рефрактерность к леналидомиду в группе Elo-Pd отмечена у 90 % пациентов, в группе Pd – у 84 %. Двойная рефрактерность зафиксирована в 68 и 72 % случаев соответственно.

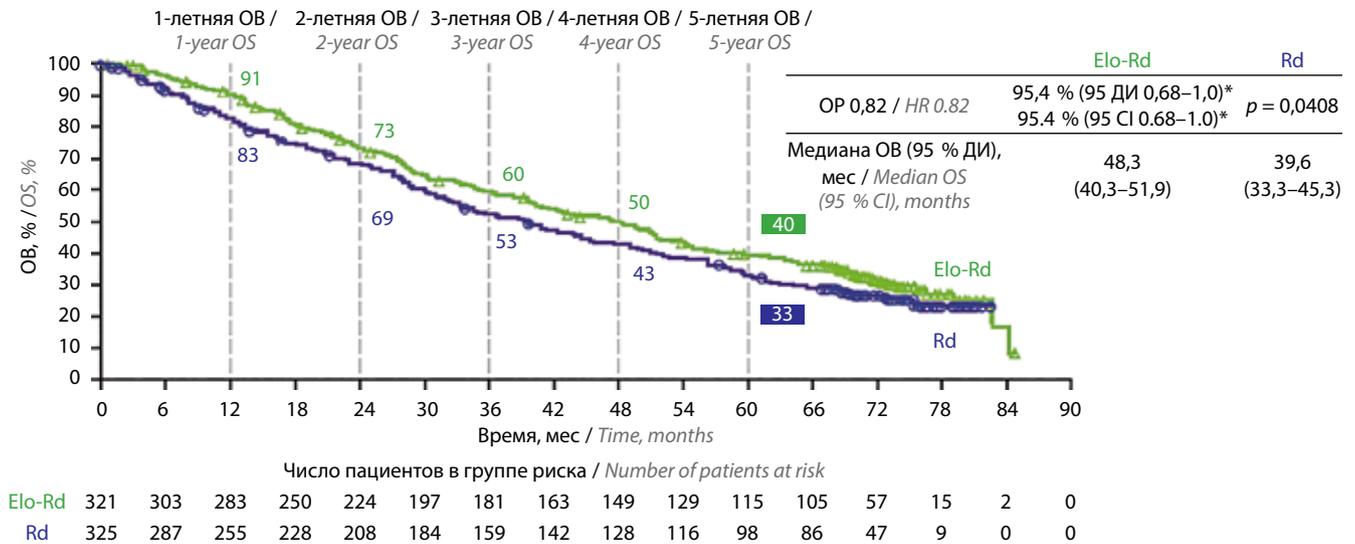


Рис. 2. Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа. Общая выживаемость (ОВ) [11]. Здесь и на рис. 3: Elo-Rd – элотузумаб, леналидомид, дексаметазон; Rd – леналидомид, дексаметазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. *Верхний предел 95,4 % ДИ составляет <1 при расчете до 3 знаков после запятой: ОР 0,820; 95,4 % ДИ 0,676–0,995; p = 0,0408

Fig. 2. Phase III ELOQUENT-2 study. Final analysis results. Overall survival (OS) [11]. Here and in fig. 3: Elo-Rd – elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; Rd – lenalidomide, dexamethasone; HR – hazard ratio; CI – confidence interval. *Upper limit of the 95.4 % CI is <1 when calculated to 3 decimal places: HR 0.820; 95.4 % CI 0.676–0.995; p = 0.0408

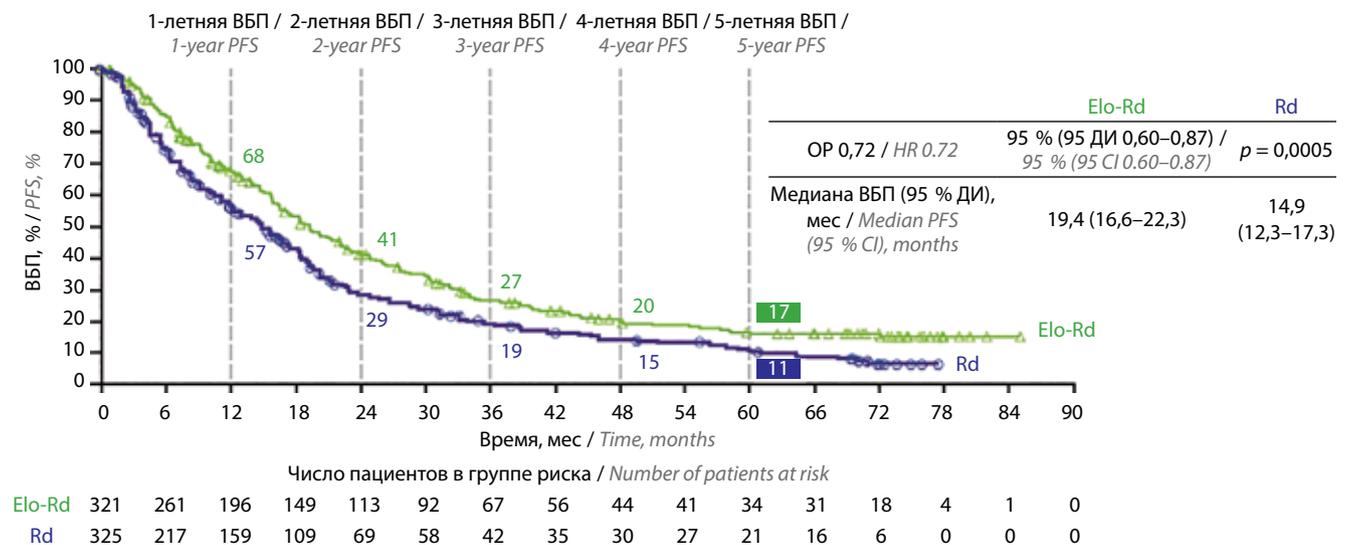


Рис. 3. Исследование III фазы ELOQUENT-2. Результаты окончательного анализа. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) [11]

Fig. 3. Phase III ELOQUENT-2 study. Final analysis results. Progression-free survival (PFS) [11]

При первичном анализе медиана ВБП составила 10,3 мес в группе Elo-Pd и 4,7 мес в группе Pd ($p = 0,008$), при этом преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Риск прогрессирования или смерти в группе Elo-Pd оказался ниже на 46 % по сравнению с группой Pd. Важным результатом исследования оказалось сохраняющееся преимущество добавления элотузумаба к комбинации Pd у пациентов, получивших 4 и более линий предшествующей терапии: медиана ВБП составила 10,3 и 4,3 мес соответственно. Общий ответ в группе Elo-Pd наблюдался в 53 % случаев, в группе Pd – в 26 %, при этом очень хорошая частич-

ная ремиссия и более глубокий ответ – у 20 и 9 % пациентов соответственно.

Результаты представленного окончательного анализа II фазы ELOQUENT-3 [14] демонстрируют, что при минимальном периоде наблюдения 45 мес медиана ОВ в группе Elo-Pd составила 29,8 мес, а в группе Pd – 17,4 мес. Преимущество в показателях ОВ при лечении элотузумабом сохранялось как через 1 год (79 % против 68 %), так и через 2 года (63 % против 44 %) и 3 года (39 % против 29 %) наблюдения во всех подгруппах пациентов. Показано, что тенденция к увеличению ОВ в группе Elo-Pd по сравнению с группой Pd

наблюдалась у больных старше 75 лет, пациентов с двойной рефрактерностью, а также получивших 4 линии предшествующей терапии и леналидомид в последнем режиме.

Наиболее распространенными НЯ оказались анемия, нейтропения, диарея, назофарингиты. При этом эпизоды гематологической токсичности III–IV степеней в 2 раза чаще отмечались в группе Pd по сравнению с Elo-Pd. Среди инфекционных эпизодов преимущественно выявлялись заболевания верхних отделов дыхательных путей легкой степени тяжести и пневмонии с одинаковой частотой (10 %) в обеих группах.

Длительная и устойчивая эффективность наряду с управляемым профилем безопасности позволила применять режим Elo-Rd у пациентов с р/р ММ, получивших 1 и более линий предшествующей терапии, а Elo-Pd – у больных после 2 и более режимов лекарственной противоопухолевой терапии.

В статье представлен собственный опыт применения элутузумаба. В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» терапия этим МКА проводится 4 больным р/р ММ (см. таблицу): 2 паци-

Характеристика пациентов с рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломой (n = 4)

Characteristics of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (n = 4)

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет Median age, years	59,7
Цитогенетический риск, n: Cytogenetic risk, n:	
стандартный standard	2
высокий high	0
не оценен not assessed	2
Стадия по Durie–Salmon, n: Durie–Salmon stage, n:	
I	0
II	0
III	4
Количество линий предшествующей терапии, n: Number of previous therapy lines, n:	
1	1
2	1
4	2
Предшествующая терапия, n: Previous therapy, n:	
бортезомиб bortezomib	4
иксазомиб ixazomib	2
леналидомид lenalidomide	3
даратумумаб daratumumab	2

ента получают режим Elo-Rd и 2 – Elo-Pd. Среди наблюдаемых больных 2 пациента получили 4 линии предшествующей терапии (ингибиторы протеасом, леналидомид, МКА даратумумаб), 1 пациент – 2 линии (ингибиторы протеасом 2 поколений и леналидомид), 1 больной – только 1 режим терапии, включающий бортезомиб в комбинации с циклофосфаном и дексаметазоном (VCD).

Противоопухолевый эффект, согласно критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG) [15], оценен у 2 пациентов, получающих лечение в режиме Elo-Rd. У 1 больной на фоне терапии по программе Elo-Pd зафиксирована иммунохимическая стабилизация наряду со значительным уменьшением болевого синдрома в костях, в ближайшее время ей планируется выполнение исследования костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). Четвертому больному, которому также проводится режим Elo-Pd, контрольное обследование планируется выполнить в течение 1–2 мес.

Из 2 больных, у которых оценен эффект проводимой терапии в режиме Elo-Rd, у 1 пациента (получившего ранее 2 линии терапии) после 2 циклов (6 введений элутузумаба) зафиксирована стабилизация заболевания наряду с усилением болевого синдрома в костях и значительным увеличением секреции свободных легких цепей κ-типа, в связи с чем была проведена смена программы терапии. В настоящее время больной получает лечение изатуксимабом, помалидомидом, дексаметазоном (режим Isa-Pd) с положительным противоопухолевым эффектом (достигнута частичная ремиссия).

Представляем клиническое наблюдение пациента с р/р ММ, которому инициирована терапия в режиме Elo-Rd после 1 линии предшествующего лечения. Оценены эффективность и безопасность проводимой терапии.

Клинический случай

Пациент М., 67 лет, обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2022 г. с жалобами на выраженную слабость, болевой синдром в области позвоночника. Из анамнеза известно, что пациенту в одном из медицинских учреждений в августе 2022 г. был установлен диагноз: ММ с секрецией патологического IgG (pIgG) λ-типа, протеинурией Бенс-Джонса λ-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, компрессионными патологическими переломами позвонков Th6–8, стадия IIIA (по классификации Durie–Salmon). В костном мозге по данным миелограммы определялось 44,8 % плазматических клеток, секреция pIgG λ-типа в крови составляла 72 г/л, белка Бенс-Джонса λ-типа в моче – 0,05 г/сут. По данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ отмечались множественные очаги литической деструкции в костях с гиперфиксацией

радиофармацевтического препарата и компрессионные патологические переломы тел позвонков Th6–8.

Больному проведено 3 курса противоопухолевой лекарственной терапии в режиме VCD, однако улучшения самочувствия отмечено не было, секреция rIgG λ -типа уменьшилась на 31 %. В процессе проводимого обследования в Клиническом госпитале «Лапино» были выявлены нормохромная анемия (уровень гемоглобина 70 г/л), гиперпротеинемия (уровень общего белка 137 г/л), нарушение функции почек (уровень креатинина 122 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 40 мл/мин/1,73 м²). При исследовании аспирата костного мозга количество плазматических клеток составило 22 %, aberrантных по экспрессии антигенов CD19 и CD45 (рис. 4–6).

Пациенту была инициирована терапия в режиме Elo-Rd. После 2 курсов отмечено улучшение клинического состояния, а по данным лабораторных исследований – увеличение уровня гемоглобина до 100 г/л, нормализация уровня общего белка (84 г/л) и креатинина (86 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации увеличилась до 81 мл/мин/1,73 м². При иммунохимическом исследовании секреция rIgG λ -типа в сыворотке крови составила 26,8 г/л. Согласно результатам проведенной ПЭТ/КТ в выявленных ранее очагах литической деструкции отмечен регресс гиперфиксации радиофармацевтического препарата.

При повторной оценке противоопухолевого эффекта, выполненной после 6-го курса Elo-Rd (14 введений эло-

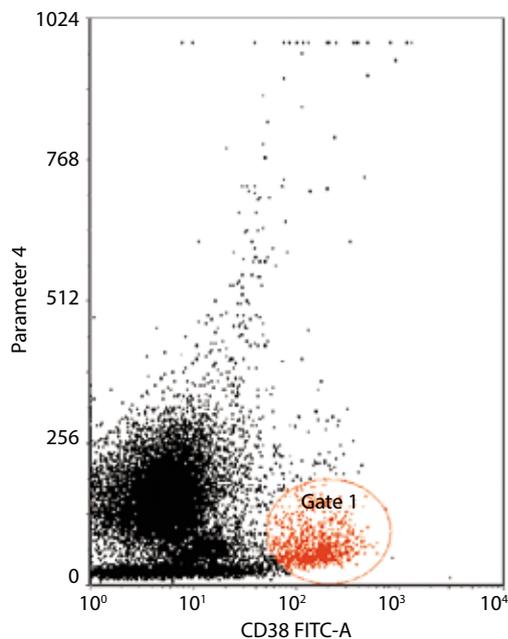


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс – экспрессия антигена CD38 на плазматоцитах; по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD38 expression on plasma cells; along the ordinate – side light scattering SSC

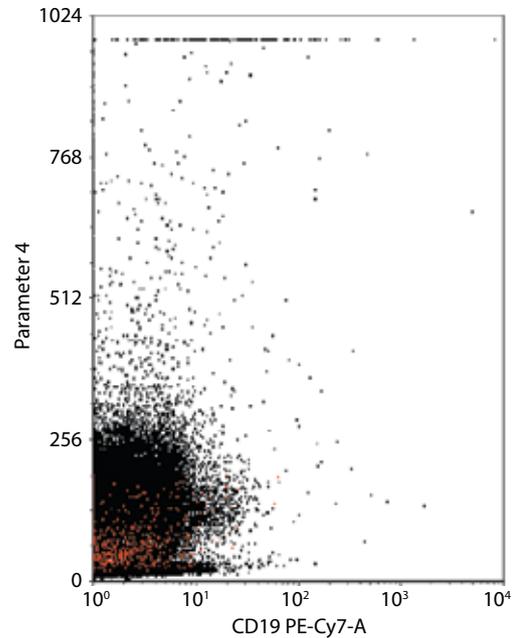


Рис. 5. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс – экспрессия антигена CD19 на плазматоцитах; по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 5. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD19 expression on plasma cells; along the ordinate – side light scattering SSC

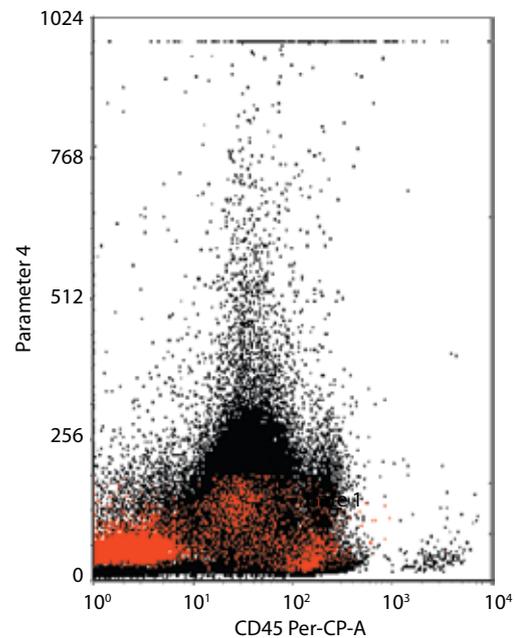


Рис. 6. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38⁺⁺SSC⁺ (выделены красным цветом). По оси абсцисс – экспрессия антигена CD45 на плазматоцитах; по оси ординат – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 6. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of plasma cells using flow cytometry. Gate of plasma cells CD38⁺⁺SSC⁺ (highlighted in red). The abscissa axis is the CD45 expression on plasma cells; along the ordinate – side light scattering SSC

тузумаба), отмечены дальнейшее уменьшение секреции pIgG λ-типа до 21,5 г/л, купирование болевого синдрома в костях и общей слабости. Восстановление уровня гемоглобина до нормальных значений было зафиксировано уже после 3 курсов. Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, отсутствие значимых НЯ и эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней. Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией I–II степеней в период проведения 1-го курса лечения.

В настоящее время терапия в режиме Elo-Rd продолжается, планируется повторная оценка противоопухолевого эффекта.

Обсуждение

Результаты исследования III фазы ELOQUENT-2, свидетельствующие о преимуществе в показателях выживаемости во всех подгруппах пациентов с р/р ММ, получавших режим Elo-Rd, а также управляемый профиль безопасности и небольшая частота эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней обосновывают целесообразность применения элотузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пожилых и ослабленных больных.

В нашем наблюдении терапия в режиме Elo-Rd была инициирована больному пожилого возраста после 1 предшествующей линии терапии по схеме VCD. На момент начала лечения элотузумабом у пациента отмечались клиническая картина анемического синдрома, выраженные оссалгии, в связи с чем значительно ухудшилось качество жизни. Результаты лабораторных исследований подтвердили нормохромную анемию III степени. В процессе проведения 1-го цикла терапии было отмечено выраженное улучшение общего состояния больного, а после 3 циклов – восстановление уровня гемоглобина. Эпизодов индуцированной миелосупрессии III–IV степеней, а также значимых

негематологических НЯ за весь период лечения не зафиксировано, что позволило проводить запланированную терапию без увеличения межкурсовых интервалов, сохранив удовлетворительное качество жизни. Прогрессивное уменьшение секреции парапротеина наряду со значимой положительной динамикой по клинико-лабораторным данным предполагает дальнейшее углубление противоопухолевого ответа при соблюдении рекомендованных доз вводимых лекарственных агентов. Большое значение может иметь раннее назначение элотузумаба пациенту группы высокого риска.

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы и подтверждают целесообразность применения элотузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов пожилого возраста.

Заключение

В настоящее время механизмы развития резистентности ММ к проводимой терапии до конца не изучены. Большую роль, по данным многих исследователей, играет опухолевое микроокружение, иммуносупрессивное влияние которого приводит к дисфункции эффекторных клеток.

Результаты применения элотузумаба обосновывают необходимость в дальнейших исследованиях специфических путей активации SLAMF7 и его роли в пролиферации опухолевых клеток в целях оптимизации использования SLAMF7-таргетной терапии, способствующей улучшению прогноза пациентов с р/р ММ. Дальнейший глубокий анализ, направленный на изучение совместного применения элотузумаба с другими МКА, их влияния на стойкое ослабление иммуносупрессивного действия опухолевого микроокружения, позволит надеяться на длительную выживаемость пациентов с р/р ММ всех подгрупп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 2017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138
2. Varga C., Maglio M., Ghobrial I.M., Richardson P.G. Current use of monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;181(4):447–59. DOI: 10.1111/bjh.15121
3. Taniwaki M., Yoshida M., Matsumoto Y. et al. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018014. DOI: 10.4084/MJHID.2018.014
4. Hsi E.D., Steinle R., Balasa B. et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2775–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246
5. Ritchie D., Colonna M. Mechanisms of action and clinical development of elotuzumab. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):261–6. DOI: 10.1111/cts.12532
6. Chu E., Wu J., Kang S.S. et al. SLAMF7 as a promising immunotherapeutic target in multiple myeloma treatments. *Curr Oncol* 2023;30(9):7891–903. DOI: 10/3390/curroncol30090573
7. Pazina T., James A.M., MacFarlane A.W. 4th et al. The anti-SLAMF7 antibody elotuzumab mediates NK cell activation through both CD16-dependent and -independent mechanisms. *Oncoimmunology* 2017;6(9):e1339853. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1339853
8. Zonder J.A., Mohrbacher A.F., Singhal S. et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab

- in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012;120(3): 552–9. DOI: 10.1182/blood-2011-06-360552
9. Balasa B., Yun R., Belmar N. et al. Natural killer (NK) cell activation, cytokine production, and cytotoxicity in human PBMC/myeloma cell co-culture exposed to elotuzumab (Elo) alone or in combination with lenalidomide (Len). *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):8087. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8087
 10. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654
 11. 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 J* 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
 12. Lopez-Girona A., Mendy D., Ito T. et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326–35. DOI: 10.1038/leu.2012.119
 13. Dimopoulos M.A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
 14. Dimopoulos M.A., Dytfeld D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):568–78. DOI: 10.1200/JCO.21.02815
 15. 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

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 полученных данных, наблюдение пациентов;

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

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

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: diagnostic procedures, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;

P.A. Zeynalova: study design development, scientific article editing, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostic procedures, data analysis, patient monitoring;

N.A. Kupryshina: diagnostics, expert data assessment, scientific consulting;

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

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

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

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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