

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20> CC BY 4.0

Для цитирования: Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой». Онкогематология 2024;19(1):14–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20>

For citation: Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Review of the Expert Council “Multiple myeloma: the era of monoclonal antibodies in the treatment of patients with multiple myeloma”. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1): 14–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-14-20>

Обзор экспертного совета «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой»

5 декабря 2023 г., Москва

5 декабря 2023 г. в Москве состоялся экспертный совет «Множественная миелома: эра моноклональных антител в терапии пациентов с множественной миеломой». Мероприятие было организовано Онкологическим центром «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). На конференции ведущие специалисты в области гематологии, онкологии, хирургии и кардиологии обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения больных множественной миеломой, включая сопроводительную терапию, поделились собственными подходами к терапии этого заболевания. Важным аспектом экспертного совета стало формирование Московской рабочей группы по изучению множественной миеломы (МРГММ), основными целями которой являются создание единой платформы трансляционных исследований для устранения разрыва между фундаментальными учеными и клиницистами и установление взаимодействия, сотрудничества между московскими клиниками для достижения наилучших результатов лечения пациентов с множественной миеломой. Была подписана резолюция о сотрудничестве, в которой были прописаны задачи рабочей группы, такие как:

- создание платформы в виде единого научного, клинического и информационного пространства для научного обмена идеями, знаниями и исследованиями в области множественной миеломы;
- объединение научного потенциала и практического опыта для эффективного дальнейшего развития и улучшения взаимодействия и междисциплинарного сотрудничества;
- создание площадки для формирования единого мнения научно-исследовательского сообщества для внедрения в России клинических, этических и научных стандартов качества оказания медицинской помощи пациентам с множественной миеломой;
- улучшение дизайна и проведение новых клинических исследований в сотрудничестве с отраслевыми партнерами, регулирующими органами и группами защиты прав пациентов.

Открывала экспертный совет д.м.н., профессор Первин Айдыновна Зейналова с докладом, посвященным будущим стратегиям терапии множественной миеломы. Было отмечено, что, несмотря на успехи в терапии множественной миеломы, наблюдаемые в настоящее время, вероятность возникновения рецидивов все еще будет сохраняться, оставляя множественную миелому в категории инкурабельных заболеваний системы крови. Наиболее привлекательными и эффективными опциями терапии рецидивов множественной миеломы являются биспецифические антитела, перенаправляющие Т-лимфоциты к молекулам BCMA (теклистамаб, элрантамаб, линвоселтамаб), GPRC5D (галкветатамаб), FCRH5 (цевостамаб), а также анти-BCMA CAR-T-лимфоциты (цилта-цел, иде-цел). В до-

кладе профессор сделала упор на возможности использования CAR-T в 1-й линии терапии множественной миеломы в рамках проводимых на настоящий момент клинических исследований CARTITUDE-5, CARTITUDE-6. Была дана выборка по результатам исследований использования CAR-T при рецидиве множественной миеломы, в которых CAR-T-терапия продемонстрировала свою высокую эффективность [1, 2]. Появление в арсенале такого метода лечения добавляет вопросы об оптимальной стратегии терапии рецидивов множественной миеломы, которая основывается на ряде параметров, включая соматический статус больного, тяжесть основной и сопутствующей патологии, цитогенетический риск и предшествующую терапию. С появлением таких методов иммунотерапии,

как CAR-T и биспецифические антитела, очевидным становится применение моноклональных антител на более ранних этапах терапии рецидивов множественной миеломы в целях достижения более глубоких и продолжительных ремиссий. В терапии 3-й линии и далее (особенно при тройной рефрактерности) наиболее оправданным является применение биспецифических антител на более ранних этапах, а CAR-T-терапии – на более поздних, что связано с зарегистрированной эффективностью последних, даже после применения биспецифических антител, направленных к той же мишени, что и CAR-T [3].

Далее с докладом о состоянии помощи больным множественной миеломой в Москве выступила **к.м.н. Елена Николаевна Мисюрина**. В 2022 г. в Москве было выявлено 28 045 новых случаев онкогематологической патологии, что составляет 7 % населения города в тот же период. При этом заболеваемость множественной миеломой в Москве составила 3,9 случая на 100 тыс. населения с медианой возраста на момент установления диагноза 68 лет. Отличительной особенностью являлась поздняя диагностика. Так, 71 % всех новых случаев множественной миеломы были диагностированы на поздней стадии (III стадия по классификации Durie–Salmon). По данным Московского канцер-регистра ($n = 1338$), цитогенетическое исследование было выполнено около трети больных множественной миеломой (28 %). Большая часть больных (62 %) получили терапию 1-й линии в режиме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), при этом 15 % больных лечение проводилось вне программной терапии, одобренной национальными клиническими рекомендациями. Частота достижения полной и очень хорошей частичной ремиссии составила 31 %. Вторая линия терапии реализовывалась преимущественно с применением иммуномодулятора леналидомида (40 %) или анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба (33 %). Было отмечено, что в настоящий момент отсутствует четкое определение последовательности применения различных режимов терапии рецидивов множественной миеломы. В заключение были даны важные предложения по улучшению оказываемой медицинской помощи больным множественной миеломой, такие как необходимость дальнейшего обсуждения с регулирующими органами включения всех недостающих исследований в тарифы обязательного медицинского страхования, что позволило бы верно стратифицировать больных по группам риска на этапе первичной диагностики.

Минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе как мощному прогностическому фактору беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости был посвящен доклад **д.б.н. Людмилы Юрьевны Гривцовой**. Было отмечено, что критерием достижения МОБ-отрицательной ремиссии является отсутствие клональных плазматических клеток, определяемое методами, чувствительность кото-

рых составляет не менее 1×10^{-5} (1 на 100 тыс. клеток), а анализ необходимо проводить в образце с количеством клеток не менее 2 млн [4]. Возможно дальнейшее улучшение чувствительности за счет применения 8- и 10-параметровой проточной цитометрии. Было продемонстрировано, что включение новых агентов, в том числе моноклональных антител, позволяющих достичь максимально глубоких ответов, в индукционные режимы терапии позволило бы улучшить терапевтические результаты.

Член-корреспондент РАН, профессор Эльмар Расимович Мусаев привел обзор возможностей ортопедического пособия больным множественной миеломой. Было показано, что основными точками применения ортопедии у больных множественной миеломой являются купирование боли, которая возникает у 70 % пациентов, фиксирование патологических переломов, регистрируемых более чем у 50 % больных, и коррекция неврологического дефицита, наблюдаемого у 8–10 % больных. Для решения этих вопросов перед мультидисциплинарной командой, включающей хирурга-ортопеда, стоит ряд задач, в том числе определение наиболее оптимального вида лечения, показаний и объема хирургического лечения, оптимального времени оперативного вмешательства при его необходимости. Профессор продемонстрировал весь спектр возможностей хирургического ортопедического пособия в рамках сопроводительного лечения осложнений множественной миеломы.

Месту хирургического лечения больных экстремодулярной плазмоцитомой с поражением придаточных пазух носа был посвящен доклад **д.м.н., профессора РАН Али Мурадовича Мудунова**. Было показано, что современные методы эндоназального хирургического лечения опухолей полости носа позволяют выполнять практически весь объем оперативных вмешательств в области переднего отдела наружного основания черепа без использования травматических методов доступа, значительно снижать частоту послеоперационных осложнений и избежать сложных реконструктивных этапов.

К.м.н. Евгения Ивановна Желнова поделилась опытом Городской клинической больницы № 52 по терапии больных впервые выявленной множественной миеломой. За период с января 2022 г. по октябрь 2023 г. в условиях Городской клинической больницы № 52 были пролечены 94 пациента с множественной миеломой, из них 76 больных получали терапию по схеме VCD, 18 – VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). Частота достижения общего ответа составила 58 % при использовании VCD и 83 % при VRD. Более высокая частота достижения ответа на терапию наблюдалась также в подгруппах I/II и III стадий (54 % против 75 % и 56 % и 89 % соответственно), а также при наличии или отсутствии мягкотканного компонента (67 % против 89 %). Особое внимание было уделено проблеме лечения больных множественной миеломой

аланил-глицин амид), который является высоко-специфичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов. Высокая специфичность препарата тафалгин к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов [10]. Кроме этого, в отличие от опиатов метаболизм тафалгина не зависит от CYP3A4, что критически важно с точки зрения развития возможных лекарственных взаимодействий.

Проблему инфекционных осложнений осветил в докладе **к.м.н. Мобил Илгарович Ахмедов**. Среди кандидатов на ауто-ТГСК наиболее часто инфекции констатируют в фазу плато и на этапе ауто-ТГСК, в то время как у не кандидатов — в дебюте заболевания. Было показано, что основным фактором, ассоциированным с риском развития инфекционных осложнений, является прежде всего соматический статус больного. На этапе трансплантации инфекции кровотока и пневмонии — основные проявления инфекционных осложнений. 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 первый план выходят реакция «трансплантат против хозяина» в случае аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и нарушения клеточного и гуморального иммунитета [11–16].

Сердечно-сосудистые осложнения у больных множественной миеломой были охарактеризованы **к.м.н. Альбертом Амалиевичем Ахобеквым**. Частота развития венозных тромботических осложнений у больных множественной миеломой составляет около 10 %, при этом развитие тромбозов ассоциировано со снижением выживаемости [17]. В связи с этим согласно международным рекомендациям всем больным множественной миеломой рекомендовано проведение профилактики тромбозоэмболических осложнений. Противоопухольевая терапия может приводить к непосредственной кардиотоксичности, которую принято делить на 2 категории: кардиотоксичность 1-го типа, при которой происходит необратимое разрушение кардиомиоцитов за счет использования цитостатиков; и кардиотоксичность 2-го типа, связанная с применением новых таргетных препаратов, при которой возникает обратимая потеря сократимости миокарда. Профилактика и терапия кардиотоксичности сводятся к верной оценке инициальных пациент-специфических параметров и факто-

ров риска развития сердечно-сосудистых осложнений в купе с медикаментозной терапией.

Д.м.н., профессор Владислав Олегович Саржевский осветил практические аспекты введения моноклональных антител при терапии множественной миеломы. Было показано, что применение анти-CD38-моноклональных антител может быть ассоциировано с ложноположительными результатами непрямой пробы Кумбса за счет связывания с CD38 на поверхности эритроцитов. При этом моноклональные антитела не искажают результаты тестов на группу крови, резус-принадлежности и генотипирования по антигенам эритроцитов человека, но влияют на тесты определения аллоантител перед трансфузией. Таким образом, важным является фенотипирование антигенов группы крови до начала терапии анти-CD38-моноклональными антителами. В противном случае при экстренной необходимости возможна трансфузия ABO/Rh-совместимых эритроцитов.

Завершающим докладом на тему «Риск-адаптированная стратегия терапии множественной миеломы: проблемы и перспективы» **к.м.н. Сергей Владимирович Волошин** подвел заключительные итоги, приведя данные о современных возможностях терапии множественной миеломы и перспективных направлениях будущего развития медицинской науки в рамках данной нозологии.

В заключение экспертного совета всеми участниками в целях углубления дальнейшего сотрудничества в клинической и научной деятельности была подписана резолюция Московской рабочей группы по изучению множественной миеломы (МРГММ). Резолюция принята единогласно.

Материал подготовили

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 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, заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Участники экспертного совета:

Ахмедов Мобил Илгарович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и онкохирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Ахобеков Альберт Амалиевич, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий отделением кардиологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»

Волошин Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., к.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Дудина Галина Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ»

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

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мисюрин Елена Николаевна, к.м.н., заведующая кафедрой гематологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель гематологической службы ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»

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»

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

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

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

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Соловьев Максим Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии паранепротейнемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Чернова Наталья Геннадьевна, д.м.н., заведующая гематологическим центром ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ»

Резолюция по итогу работы Экспертного совета «Эра моноклональных антител в терапии пациентов множественной миеломой»

5 декабря 2023 года состоялся экспертный совет по множественной миеломе. В заседании приняли участие ведущие отечественные исследователи в области терапии множественной миеломы и ее сопроводительной терапии - Московская рабочая группа по изучению множественной миеломы (МРГММ).

Московская рабочая группа по изучению множественной миеломы (МРГММ) представляет собой сообщество клиницистов, биологов и ученых, которые занимаются изучением прикладных и фундаментальных вопросов диагностики и лечения множественной миеломы. Акцент на семинаре был сделан на коротких презентациях высокого уровня, интерактивных сессиях и дебатах, посвященных современному состоянию диагностики и терапии множественной миеломы и коррекции осложнений, ассоциированных с множественной миеломой или возникающих на фоне ее терапии.

МРГММ сотрудничает с российскими и международными клиниками по изучению ММ.

По итогам заседания принята резолюция и выработаны предложения:

- Создание платформы в виде единого научного, клинического и информационного пространства для научного обмена идеями, знаниями и исследованиями в области множественной миеломы;
- Объединение научного потенциала и практического опыта для эффективного дальнейшего развития и улучшения взаимодействия и междисциплинарного сотрудничества;
- Создание площадки для формирования единого мнения научно-исследовательского сообщества для внедрения в Российской Федерации клинических, этических и научных стандартов качества оказания медицинской помощи пациентам с множественной миеломой;
- Улучшение дизайна и проведение новых клинических исследований в сотрудничестве с отраслевыми партнерами, регулирующими органами и группами защиты прав пациентов.

Состав экспертов:

Ахмедов М. И.

Ахобеков А.А.

Гривцова Л.Ю.

Дудина Г.А.

Желнова Е.И.

Зейналова П.И.

Мисюрин Е.И.

Митина Т.А.

Мудунов А.М.

Мусаев Э.Р.

Саржевский В.О.

Соловьев М.В.

Рукавицын О.А.

Трофимова О.П.

Чернова Н.Г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2024850> (accessed January 9, 2024).
2. 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
3. Cohen A.D., Mateos M.V., Cohen Y.C. et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 2023;141(3): 219–30. DOI: 10.1182/blood.2022015526
4. 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
5. 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
6. Davies F.E., Leleu X., Vogel P. et al. A meta-analysis of the efficacy of pomalidomide-based regimens for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma after lenalidomide exposure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23(11):829–37.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2023.07.010
7. Yang B., Yu R., Chi X., Lu X. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354. DOI: 10.1371/journal.pone.0064354
8. 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
9. 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
10. Тафалгин. Инструкция по применению, дозы, побочные действия, отзывы о препарате Тафалгин: раствор для подкожного введения, 4 мг/мл. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/tafalgin-81734> (дата обращения 11.03.2023)
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and association with mortality. *Infect Chemother* 2023;55(2):204–13. DOI: 10.3947/ic.2022.0146
16. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Impact of fluoroquinolone administration and gut mucosal colonization on the risk of pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2023;64(6):1102–11. DOI: 10.1080/10428194.2023.2197532
17. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995> (accessed January 9, 2024).