

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.6>**МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ ИММУНИТЕТА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Научная статья

Аметова Л.О.^{1,*}, Калиберденко В.Б.², Алиева Д.А.³, Струков С.А.⁴, Николаенко Н.О.⁵, Подсвинова М.В.⁶, Конищева В.С.⁷, Посная М.А.⁸, Воронин Д.А.⁹, Чернышева С.А.¹⁰, Эрисмамбетов К.Д.¹¹¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;²ORCID : 0000-0003-1693-3190;^{1,2} Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация
^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ametova-lilya[at]bk.ru)

Аннотация

Исследования минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе (ММ) чаще проводились у пациентов, подходящих для трансплантации, чем у пожилых пациентов. Поскольку оптимальный баланс между эффективностью лечения и токсичностью имеет первостепенное значение для пожилых пациентов с ММ, чувствительный мониторинг МОБ может быть особенно ценным в этой группе. В данном исследовании с помощью многопараметрической проточной цитометрии (MFC) второго поколения (8-цветная) был проведен мониторинг МОБ у 162 пациентов с ММ, не подходящих для трансплантации. Повышенная чувствительность MFC второго поколения позволила выделить 3 группы пациентов в зависимости от уровня МОБ: отрицательная МОБ ($<10^{-5}$; n=54, 34%), положительная МОБ (от $<10^{-4}$ до $\geq 10^{-5}$; n=20, 12%) и положительная МОБ ($\geq 10^{-4}$; n=88, 54%). Статус МОБ был независимым прогностическим фактором времени до прогрессирования (ВДП) (отношение рисков [HR], 2,7; P = 0,007) и общей выживаемости (ОВ) (HR, 3,1; P = 0,04), причем пациенты с отрицательной МОБ демонстрировали значительные преимущества (медиана ВДП не достигнута, 70% ОВ через 3 года). Пациенты с уровнем МОБ от $<10^{-4}$ до $\geq 10^{-5}$ и $\geq 10^{-4}$ имели сходно худшие результаты (медиана ВДП 15 месяцев; 63% и 55% ОВ через 3 года, соответственно). Кроме того, отрицательная МОБ значительно улучшила ВДП у пациентов старше 75 лет (HR, 4,8; P < 0,001), а также у пациентов с высокорисковой цитогенетикой (HR, 12,6; P = 0,01). Сопутствующий мониторингу МОБ иммунный анализ с использованием MFC второго поколения позволил идентифицировать пациентов с неблагоприятными, промежуточными и благоприятными исходами (25%, 61% и 100% ОВ через 3 года, соответственно; P = 0,01), причем последние характеризовались увеличением доли зрелых В-клеток. Результаты показывают, что, подобно кандидатам на трансплантацию, мониторинг МОБ является одним из наиболее важных прогностических факторов у пожилых пациентов с ММ независимо от возраста или цитогенетического риска.

Ключевые слова: множественная миелома, минимальная остаточная болезнь, общая выживаемость, проточная цитометрия, общая выживаемость.

MONITORING OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND DETERMINATION OF IMMUNE PROFILE IN MULTIPLE MYELOMA IN ELDERLY PATIENTS

Research article

Ametova L.O.^{1,*}, Kaliberdenko V.B.², Alieva D.A.³, Strukov S.A.⁴, Nikolaenko N.O.⁵, Podsvirova M.V.⁶, Konishcheva V.S.⁷, Posnaya M.A.⁸, Voronin D.A.⁹, Chernysheva S.A.¹⁰, Erismambetov K.D.¹¹¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;²ORCID : 0000-0003-1693-3190;^{1,2} V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (ametova-lilya[at]bk.ru)

Abstract

Studies of minimal residual disease (MRD) in multiple myeloma (MM) have more often been performed in patients suitable for transplantation than in elderly patients. As an optimal balance between treatment efficacy and toxicity is of paramount importance in elderly patients with MM, sensitive monitoring of MOB may be particularly valuable in this group. In this study, second-generation multiparametric flow cytometry (MFC) (8-colour) was used to monitor MRD in 162 MM patients unsuitable for transplantation. The increased sensitivity of second-generation MFC allowed to distinguish 3 groups of patients according to MRD level: negative MRD ($<10^{-5}$; n=54, 34%), positive MRD ($<10^{-4}$ to $\geq 10^{-5}$; n=20, 12%), and positive MRD ($\geq 10^{-4}$; n=88, 54%). MRD status was an independent prognostic factor for time to progression (TTP) (hazard ratio [HR], 2.7; P = 0.007) and overall survival (OS) (HR, 3.1; P = 0.04), with patients with negative MDR showing significant benefits (median TTP not reached, 70% OS after 3 years). Patients with MRD levels from $<10^{-4}$ to $\geq 10^{-5}$ and $\geq 10^{-4}$ had similarly worse outcomes (median TTP of 15 months; 63% and 55% OR after 3 years, respectively). In addition, negative MRD significantly improved TTP in patients older than 75 years (HR, 4.8; P < 0.001) and in patients with high-risk cytogenetics (HR, 12.6; P = 0.01). Accompanying MRD monitoring, immune analysis using second-generation MFC identified patients with unfavourable, intermediate and favourable outcomes (25%, 61% and 100% HR at 3 years, respectively; P = 0.01), the latter characterised by

an increased proportion of mature B cells. The results suggest that, similar to transplant candidates, MRD monitoring is one of the most important prognostic factors in elderly MM patients, regardless of age or cytogenetic risk.

Keywords: multiple myeloma, minimal residual disease, overall survival, flow cytometry, overall survival rate.

Введение

В лечении множественной миеломы (ММ) наблюдается значительный прогресс, отмеченный одобрением многочисленных новых препаратов [1], [3], [4], [5] и появлением перспективных терапевтических средств с инновационными механизмами действия [6], что в целом привело к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов [7]. Расширение арсенала терапевтических средств позволяет разрабатывать более сложные и длительные схемы лечения [8], [9], но одновременно создает необходимость в чувствительных суррогатных маркерах для прогнозирования общей выживаемости (ОВ) и ускорения процесса одобрения новых препаратов [10]. Все чаще встречаются данные, свидетельствующие о том, что оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) может служить таким биомаркером, который позволяет оценить эффективность различных стратегий лечения и потенциально заменить ОВ, особенно у пациентов, подходящих для трансплантации [11], [12]. Однако пожилые пациенты с ММ, составляющие наиболее многочисленную подгруппу и нуждающиеся в сбалансированном подходе к лечению, учитывающем эффективность и токсичность, могут получить наибольшую пользу от чувствительной оценки ответа, позволяющей избежать недостаточного или чрезмерного лечения.

Прогностическая ценность мониторинга МОБ у пожилых пациентов с ММ остается недостаточно изученной. Только два исследования оценили пациентов, не подходящих для трансплантации: исследование [13] и неинтенсивная группа в клиническом исследовании MRC Myeloma IX [14]. Хотя достижение отрицательного статуса МОБ коррелировало со значительным увеличением времени до прогрессирования (ВДП) [15], [16], [17] и ОВ [18] в исследовании PETHEMA/GEM2005MAS65, в неинтенсивной группе исследования MRC Myeloma IX не было отмечено статистически значимых различий в выживаемости между пациентами с отрицательным и положительным статусом МОБ [19]. Несмотря на то, что недавние исследования показывают возможность достижения высоких показателей отрицательного статуса МОБ у значительного числа пациентов, не подходящих для трансплантации, при использовании оптимизированных схем лечения [20], [21], клиническое значение мониторинга МОБ у пожилых пациентов с ММ остается открытым вопросом.

В данном исследовании изучается роль оценки МОБ у пациентов с ММ, не подходящих для трансплантации с использованием анализа многопараметрической проточной цитометрии (MFC) второго поколения с 8-цветным окрашиванием. Демонстрируя повышенную специфичность и чувствительность MFC второго поколения по сравнению с предыдущим поколением и устанавливая клиническую значимость выявления МОБ на уровне 10^{-5} , мы показываем, что отрицательный статус МОБ предсказывает увеличение продолжительности жизни у пожилых пациентов с ММ независимо от цитогенетического риска или возраста. Более того, используя возможности анализа MFC второго поколения с 8-цветным окрашиванием, мы впервые представляем данные о том, что иммунный анализ во время мониторинга МОБ после терапии имеет прогностическое значение и позволяет выявлять пациентов с плохим прогнозом выживаемости или сохранением контроля над заболеванием, несмотря на персистирующую МОБ.

Методы и принципы исследования

Было проведено исследование для пациентов с вновь диагностированной множественной миеломой (ММ) пожилого возраста, которым было оказано два варианта лечения: последовательная схема, состоящая из 9 циклов бортезомиба, мелфалана и преднизолона (протокол VMP), с последующими 9 циклами леналидомида и низкодозового дексаметазона (протокол Rd), или чередующаяся схема (1 цикл VMP чередовался с 1 циклом Rd в течение максимум 18 циклов) [22]. Все образцы были собраны после получения информированного согласия от каждого пациента, в исследовании личные данные пациентов не были задействованы.

В общей сложности у 162 из 241 пациента, включенного в исследование, были проведены исследования костного мозга (КМ) для определения МОБ. Отбор пациентов для тестирования на МОБ основывался на наличии ответа М-компонента; соответственно, 80% пациентов с образцами КМ, централизованно исследованными на МОБ, имели очень хороший частичный ответ или лучше, а 50% находились в состоянии полной ремиссии, согласно критериям ответа Международной рабочей группы по миеломе [23]. Распределение пациентов между группами лечения было хорошо сбалансировано ($n = 78$ и $n = 84$ для последовательной и чередующейся схем соответственно. Медиана наблюдения за 162 пациентами в исследовании составила 36 месяцев (и 30 месяцев для всей серии из 241 пациента [22]). К 36 месяцам у 79 из 162 пациентов (49%) произошла прогрессия заболевания, и 34 из 162 пациентов (21%) скончались.

Для дифференциации фенотипически aberrантных и нормальных плазматических клеток (ПК) использовалась комбинация из восьми флуорохромов (CD45-РacB, CD138-OC515, CD38-FITC, CD56-PE, CD27-PerCPCy5.5, CD19-PECy7, CD117-APC и CD81-APCH7). Отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ) определялся при обнаружении менее 20 клоногенных ПК среди $\geq 2 \times 10^6$ лейкоцитов ($<0,001\%$; предел обнаружения 10^{-5}). Фенотипически aberrантные ПК идентифицировались по сниженной экспрессии CD19, CD27, CD38, CD45 и/или CD81; повышенной экспрессии CD56; и асинхронной экспрессии CD117. Для определения кластера клоногенных ПК требовалось наличие как минимум двух aberrантных фенотипов (например, коэкспрессия CD56 и CD117). У шести из 225 пациентов (3%), согласно диагностическому иммунофенотипированию (в соответствии с рекомендациями EuroFlow [24]) при включении в исследование были обнаружены клоногенные ПК с ограничением по лёгким цепям, не проявляющие aberrантных фенотипов по всем исследованным маркерам. Поскольку лёгкие цепи не анализировались с помощью MFC второго поколения, мониторинг МОБ на основе MFC считался неприменимым для этих 6 случаев; таким образом, применимость анализа MFC второго поколения составила 97%. Восьмицветная комбинация также позволила количественно определить эритроидные (CD117+, CD38-/dim, CD45-/dim, SSClo) и

миелоидные (CD117+, CD38+, CD45dim, SSChi) гематопозитические предшественники, эритробласты (CD45-, CD38-, SSClo), тучные клетки (CD117bright, CD45dim), эозинофилы (CD45bright, CD81bright, SSChi), базофилы (CD38+, CD81-, CD45dim), моноциты (CD45+, CD38+, CD81+, SSCint), нейтрофилы (CD45dim, CD81-, SSChi), В-лимфоциты и их предшественники (CD19+, CD45dim, CD38bright, CD27-), наивные (CD19+, CD45+, CD38-/dim, CD27-) и клетки памяти (CD19+, CD45+, CD38-/dim, CD27+), а также естественные киллерные Т-клетки и естественные киллерные клетки (CD45+, CD56+, CD19-, SSClo) и оставшиеся Т-лимфоциты (CD45+, CD56-, CD19-, SSClo); эти данные использовались для создания индивидуальных иммунных профилей для 146 пациентов. Анализ главных компонент (PCA), основанный на подсчете 13 субпопуляций клеток, проводился с использованием автоматического сепаратора популяций (главная компонента 1 против главной компоненты 2) графического представления и инструмента многомерного анализа программного обеспечения Infinicyt (Cytognos SL, Саламанка, Испания), как описано в другом источнике [25]. Образцы костного мозга анализировались на проточной цитометре FACSCantoII с использованием программного обеспечения FACSDiva (Becton Dickinson Bioscience, Сан-Хосе, Калифорния), а данные анализировались с помощью программного обеспечения Infinicyt. Оценка МОБ проводилась централизованно в трёх лабораторных центрах – цитометристы были не осведомлены о клинических данных, а результаты перспективно загрузались в защищённый набор данных.

Интерфазная флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) проводилась при постановке диагноза на иммуномагнитно обогащённых ПК у 132 из 162 пациентов с оценкой МОБ после терапии. Пациенты были протестированы на транслокации IGH, +1q и del(17p13); случаи с t(4;14), t(14;16) и/или del(17p13) классифицировались как высокорисковое заболевание (n = 26), а все остальные случаи – как стандартный риск (n = 106).

Для оценки статистической значимости различий между группами использовался тест Краскела-Уоллиса. Кривые выживаемости строились методом Каплана-Мейера и сравнивались с помощью двустороннего теста log-rank. Время до прогрессирования (ВДП) определялось как время от оценки МОБ до прогрессирования заболевания, а общая выживаемость (ОВ) – как время от оценки МОБ до смерти от любой причины. Для исследования независимой ценности переменных, оказавших значительное влияние на анализ по отдельным переменным, была разработана многомерная пропорциональная модель рисков Кокса, и переменные сохранялись в модели при уровне значимости $P < 0,05$. Для всех статистических анализов использовалось программное обеспечение Statistica 13.0.

Основные результаты

В первую очередь мы определили различия в специфичности и чувствительности между анализом MFC второго поколения с 8-цветным окрашиванием и анализом первого поколения, основанным всего на 4 маркерах (CD19, CD38, CD45 и CD56) и оценке 2×10^5 клеток. С этой целью мы создали эталонную базу данных, включающую нормальные и клональные плазматические клетки (ПК), чтобы определить с помощью анализа главных компонент (PCA) индивидуальный вклад новых маркеров в различие обеих популяций ПК. Маркер CD56 показал наибольшую значимость, за ним следовали CD19, CD81, CD27, CD117, CD45, CD38 и CD138; таким образом, до 3 новых маркеров (т.е. CD81, CD27 и CD117) показали более высокую значимость, чем CD45 и CD38. Затем мы сосредоточились на 50 случайным образом выбранных пациентах с положительным статусом МОБ, включенных в это исследование, чтобы сравнить, согласно эталонной базе данных, эффективность различения клональных и нормальных ПК с использованием 4-цветного и 8-цветного окрашивания. PCA данных 4-цветного анализа показала, что клетки МОБ у 9 из 50 пациентов располагались в области перекрытия между 1 и 2 стандартными отклонениями (СО) эталонных групп нормальных и клональных ПК (точность 82%); напротив, в PCA данных 8-цветного анализа все, кроме 2 пациентов, были точно расположены в области эталонной группы клональных ПК, за пределами кривых 1 или 2 СО эталонной группы нормальных ПК (точность 96%). Для исследования потенциального увеличения чувствительности, обеспечиваемого MFC второго поколения по сравнению с первым, мы использовали программное обеспечение Infinicyt для уменьшения общего числа анализируемых клеток с 2×10^6 (второе поколение) до 2×10^5 (первое поколение) у тех же 50 пациентов с положительным статусом МОБ, описанных выше. Примечательно, что при анализе только 2×10^5 клеток (первое поколение) до 15 из 50 случаев с положительным статусом МОБ (30%) были ошибочно классифицированы как отрицательные по МОБ, поскольку клональные ПК стали не обнаруживаемыми или их количество было недостаточным для определения кластера МОБ. Кроме того, мы показали, что выявление персистирующей МОБ с чувствительностью 10^{-5} имело клиническое значение, поскольку только случаи с отрицательным статусом МОБ ($<10^{-5}$) имели значительно более длительную выживаемость, в то время как пациенты с уровнем МОБ от 10^{-4} до 10^{-5} имели сходные результаты с пациентами с уровнем МОБ $\geq 10^{-4}$.

Клиническая значимость отрицательного статуса МОБ у пожилых пациентов с ММ

Сначала мы оценили влияние первых 9 циклов химиотерапии на статус МОБ у пациентов. 25 из 127 пациентов (20%), обследованных на 9 цикле, имели отрицательный статус МОБ, без значительных различий между последовательной и чередующейся схемами лечения (20% против 19%; $P = 0,97$). Стратификация по МОБ привела к заметным различиям в исходах: пациенты с отрицательным статусом МОБ на 9 цикле показали значительно более длительный ВДП и ОВ по сравнению с пациентами в состоянии полной ремиссии (ПР), но с положительным статусом МОБ, и по сравнению с пациентами с ответом менее ПР. Фактически не было выявлено значительных различий между пациентами с положительным статусом МОБ в ПР и пациентами с ответом менее ПР. Для понимания кинетики ответа МОБ при последовательной и чередующейся 18-цикловогой терапии мы проанализировали данные 83 пациентов с парными оценками МОБ на 9 и 18 циклах. 16 (19%) пациентов с положительным статусом МОБ на 9 цикле стали МОБ-отрицательными на 18 цикле, без значительных различий в частоте отрицательного статуса МОБ после последовательной и чередующейся схем лечения (23% против 15%, соответственно; $P = 0,28$). Ни один из пациентов с отрицательным статусом МОБ на 9 цикле не стал МОБ-положительным на 18 цикле. Общая частота отрицательного

статуса МОБ на 18 цикле была немного выше (но не значимо), у пациентов, рандомизированных в последовательную схему по сравнению с чередующейся (46% против 33%; $P = 0,16$). Таким образом, медиана ВДП с момента оценки МОБ (18 цикл) составила всего 12 месяцев для пациентов с ответом менее ПР, 20 месяцев для пациентов в ПР, но с положительным статусом МОБ, и не достигнута для группы с отрицательным статусом МОБ. В дальнейшем мы исследовали влияние отрицательного статуса МОБ среди цитогенетически определенных подгрупп стандартного и высокого риска. Примечательно, что пациенты высокого риска, достигшие отрицательного статуса МОБ, имели значительно более длительное ВДП по сравнению с пациентами с положительным статусом МОБ и аналогичное ВДП пациентам со стандартным риском и отрицательным статусом МОБ; напротив, пациенты со стандартным цитогенетическим риском и положительным статусом МОБ имели значительно худшее ВДП, хотя их ВДП было лучше, чем у пациентов высокого риска с положительным статусом МОБ. Мы также исследовали, одинаково ли благоприятно влияние достижения отрицательного статуса МОБ в зависимости от возраста пациентов. Интересно, что в то время как медиана ВДП с момента оценки МОБ не была достигнута для пациентов в возрасте 65-75 лет и >75 лет, которые достигли отрицательного статуса МОБ, она стала заметно короче для пациентов с положительным статусом МОБ независимо от возраста. Эти данные были аналогичны при анализе статуса МОБ у пациентов отдельно на 9 и 18 циклах. Многомерный анализ, включающий такие прогностические факторы, как возраст, стадия по Международной системе стадирования, цитогенетика FISH, ПР и ответ МОБ, показал, что только цитогенетика и мониторинг МОБ сохранили независимую прогностическую ценность как для ВДП, так и для ОВ. Прогностическая ценность иммунного профилирования во время мониторинга МОБ. Чтобы оценить, может ли иммунный профиль КМ отдельных пациентов во время оценки МОБ также предсказывать исход, мы разработали индивидуальные иммунные сигнатуры ($n = 146$) на основе неконтролируемого распределения 13 популяций иммунных клеток в КМ, идентифицированных с помощью анализа MFC второго поколения ($n = 58$ на 9 цикле, $n = 88$ на 18 цикле). Этот подход выявил существование 3 кластеров пациентов (А, $n = 16$; В, $n = 117$; и С, $n = 13$), которые были разделены по прогрессивно увеличивающемуся количеству эритробластов и предшественников В-клеток, а также по прогрессивно уменьшающемуся количеству зрелых наивных и клеток памяти В-клеток. Не было обнаружено значительных различий в частоте кластеров в зависимости от схемы лечения, исходной стадии по Международной системе стадирования или стратификации риска по FISH. По сравнению с пациентами в кластерах С и В, пациенты, попавшие в группу А, имели тенденцию к более длительному ВДП и значительно лучшей ОВ. Примечательно, что не было выявлено значительных различий в зависимости от статуса МОБ пациентов в 3 кластерах; таким образом, даже среди пациентов с положительным статусом МОБ иммунный профиль продолжал влиять на выживаемость пациентов, с показателями 3-летней ОВ 100%, 65% и 0% для кластеров А, В и С соответственно ($P = 0,003$).

Обсуждение

За последнее десятилетие различные группы исследователей показали дополнительную ценность оценки МОБ по сравнению с традиционными критериями ответа у пациентов с ММ, подходящих для трансплантации [16], [17], [19], [26]. Элиминация МОБ также достижима у пожилых пациентов с ММ в эпоху новых и более эффективных стратегий лечения [15], [16], [17], [19], но поскольку ее прогностическая ценность лишь спорадически исследовалась у хорошо отобранных пациентов, не подходящих для трансплантации [15], [19], ее потенциальная роль в качестве биомаркера для прогнозирования выживаемости остается менее ясной у пожилых пациентов с ММ. В данном исследовании мы показываем, что до 22% ($n = 54/241$) пациентов, не подходящих для трансплантации, включенных в исследование, достигли отрицательного статуса МОБ, что привело к значительному увеличению ВДП и ОВ. Как и предполагалось ранее для кандидатов на трансплантацию [11], [28], ответ на МОБ здесь стал одним из наиболее важных прогностических факторов у пожилых пациентов с ММ. Большинство доступных данных о прогностической ценности оценки МОБ с помощью проточной цитометрии были получены с использованием традиционной MFC «первого поколения» на основе 4-х или 6-цветных комбинаций с пределом обнаружения 10^{-4} [29]. Более совершенная MFC «второго поколения» постепенно внедряется [21], [26] и, как ожидается, повысит чувствительность и специфичность мониторинга МОБ, но степень такого улучшения никогда не исследовалась. Здесь мы использовали цитометрическое программное обеспечение, разработанное консорциумом EuroFlow [24], [30], чтобы показать, что переход от 4-цветного анализа MFC первого поколения к 8-цветному анализу MFC второго поколения, в котором измерялось в 10 раз больше клеток, привел к значительному увеличению специфичности и чувствительности. Примечательно, что мы показали, что при применении предела обнаружения, достигнутого с помощью MFC первого поколения (т.е. 10^{-4}), до 30% пациентов с сохраняющейся МОБ, обнаруживаемой с помощью MFC второго поколения, были бы ошибочно классифицированы как МОБ-отрицательные. Мы также показали, что возможность мониторинга МОБ на уровне чувствительности 10^{-5} имеет клиническое значение, поскольку этот уровень позволяет выделить подгруппу пациентов (между 10^{-4} и 10^{-5}) с худшей выживаемостью, чем у пациентов с отрицательным статусом МОБ ($<10^{-5}$), и сходной с выживаемостью пациентов с положительным статусом МОБ на уровне $\geq 10^{-4}$. Наши результаты расширяют недавние данные, опубликованные Korde et al. [21], в которых прогностическая ценность мониторинга МОБ с использованием новой 8-цветной MFC сопоставима с результатами секвенирования следующего поколения (NGS) (1 рецидив среди МОБ-отрицательных случаев по MFC против 0 рецидивов среди МОБ-отрицательных случаев по NGS) и демонстрирует превосходную применимость по принципу «намерение лечить» (98% против 80% для MFC против NGS соответственно) [21]. Несмотря на это, появление еще более чувствительной MFC «следующего поколения» вероятно превзойдет метод, использованный в настоящем исследовании [31], и, следовательно, способность MFC контролировать МОБ и прогнозировать выживаемость будет продолжать расти в ММ. То же самое относится к появлению более чувствительных и применимых методов NGS по сравнению с предыдущими молекулярными методами [17], [21]. Соответственно, недавняя разработка и доступность 2 высокочувствительных и потенциально стандартизованных методов следующего поколения предполагают, что мониторинг МОБ и прогнозирование состояния пациентов будут еще более эффективными в будущем. В настоящем исследовании мы показали, что чувствительная

оценка МОБ после первых 9 циклов химиотерапии позволила нам различить пациентов с заметно разными исходами; таким образом, только 16% пациентов с отрицательным статусом МОБ на 9 цикле прогрессировали до настоящего времени, тогда как более половины (54%) пациентов с положительным статусом МОБ имели рецидив, несмотря на дальнейшую химиотерапию. Примечательно, что не было обнаружено значительных различий между пациентами с положительным статусом МОБ в состоянии КР и менее чем КР, что предполагает, что текущая категоризация ответа не позволяет выделить пациентов с различными исходами, если МОБ сохраняется. Даже среди пациентов с ПР и нормальным соотношением свободных лёгких цепей в сыворотке сохранение МОБ предсказывало значительно худшее ВДП. Кроме того, поскольку у пациентов с положительным статусом МОБ на 9 цикле наблюдались одинаково плохие результаты, несмотря на получение 9 дополнительных циклов Rd или VMp/Rd (последовательная или чередующаяся схема соответственно; данные не показаны), их можно рассматривать как кандидатов для новых препаратов с альтернативными механизмами действия (например, моноклональные антитела) [1], [2]. Следует отметить, что в отличие от предыдущих исследований, в которых оценка МОБ проводилась на промежуточных этапах лечения пациентов (например, перед поддерживающей терапией) [15], текущий дизайн исследования позволил оценить непосредственное влияние статуса МОБ на исход заболевания у пациентов без дополнительной терапии. Таким образом, мы представляем новые данные, показывающие, что у пациентов с положительным статусом МОБ на 18 цикле (т.е. без дальнейшей терапии) ВДП после оценки МОБ составила ~1,5 года без статистически значимых различий в соответствии с традиционными критериями ответа (т.е. ПР против менее чем ПР). Клиническое значение наших результатов двояко:

- 1) пациентов с положительным статусом МОБ следует рассматривать как кандидатов для дальнейшей (альтернативной) терапии для контроля хеморезистентных ПК;
- 2) определение КР также принесло бы пользу пожилым пациентам за счёт включения оценки МОБ в критерии ответа [11].

В этом отношении последовательный мониторинг МОБ был бы особенно привлекателен для выявления пациентов с устойчивым отрицательным статусом МОБ; соответственно, наилучший результат был отмечен среди 18 пациентов с отрицательным статусом МОБ как на 9, так и на 18 циклах; 15 пациентов (т.е. 83%) остаются без прогрессирования, и 17 (т.е. 94%) живы, несмотря на отсутствие дополнительной терапии. Из-за плохого прогноза и нерешённой проблемы поиска новых препаратов пациенты с высокорисковой цитогенетикой являются идеальными кандидатами для изучения роли мониторинга МОБ как клинической конечной точки для новых методов лечения, так и суррогатного биомаркера выживаемости. Здесь мы показываем, что пациенты с высокорисковыми FISH-аномалиями, достигшие отрицательного статуса МОБ, могут иметь ВДП, аналогичное ВДП у пациентов с отрицательным статусом МОБ и стандартным цитогенетическим риском; в то же время ВДП у пациентов со стандартным риском и положительным статусом МОБ было немного, но значимо ($P = 0,02$) выше, чем у пациентов с высоким риском и положительным статусом МОБ, что подчёркивает независимую и дополнительную роль цитогенетической и стратификации риска по МОБ у пожилых пациентов с ММ. Ещё одно интересное наблюдение, представленное здесь, заключается в том, что достижение отрицательного статуса МОБ одинаково благоприятно сказалось на пожилых пациентах старше 75 лет. Эти наблюдения позволяют предположить, что эрадикация МОБ может рассматриваться как клиническая конечная точка для всех пожилых пациентов при условии переносимости предложенной стратегии лечения. Недавно Барлоджи и др. показали, что подавляющее большинство пациентов с КР, добившихся длительной выживаемости (10 лет без рецидива), также имели отрицательный статус МОБ [7]. Однако достижение глубокой ремиссии не является необходимым условием для достижения длительного контроля над заболеванием [7], [32], по крайней мере, в отдельных случаях, и более точная идентификация таких пациентов также должна стать приоритетом исследований. Здесь мы впервые показываем, что иммунный анализ при ММ после терапии параллельно с мониторингом МОБ может иметь прогностическое значение, позволяя идентифицировать пациентов либо с плохой выживаемостью, либо с устойчивым контролем над заболеванием. Соответственно, мониторинг МОБ с помощью проточной цитометрии предоставляет дополнительную информацию к количественной оценке уровня МОБ и может помочь выявить подгруппу пациентов, которые, несмотря на положительный статус МОБ, могут всё же иметь увеличенную выживаемость благодаря уникальному иммунному профилю, характеризующемуся более выраженной регенерацией зрелых В-лимфоцитов. Фактически, аналогичный иммунный профиль был ранее обнаружен у пациентов с ММ с отрицательным и положительным статусом МОБ, достигших длительного контроля над заболеванием [33].

Заключение

В заключение мы демонстрируем, что многопараметрическая проточная цитометрия (MFC) второго поколения превосходит предыдущие методы мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ), основанные на проточной цитометрии, позволяя выявлять пациентов с более низкими уровнями МОБ ($<10^{-4}$) и неблагоприятным прогнозом, а также МОБ-положительных пациентов с увеличенной выживаемостью, связанной с уникальным иммунным профилем на момент оценки ответа. Мы также показали, что аналогично пациентам, подходящим для трансплантации, мониторинг МОБ является одним из наиболее важных прогностических факторов у пожилых пациентов с ММ, дополняющим цитогенетический риск и превосходящим традиционные критерии ответа; таким образом, пациенты со стандартным риском ММ и пациенты в состоянии полной ремиссии (ПР), но с сохранением положительного статуса МОБ, имеют неблагоприятный прогноз и нуждаются в потенциальной персонализации лечения для улучшения выживаемости. Наличие высокоэффективных методов лечения для пожилых пациентов с ММ требует решения вопроса о том, могут ли решения о лечении, основанные на ответе (т.е. на основе МОБ), уменьшить разницу в выживаемости между пациентами, подходящими для трансплантации, и пожилыми пациентами (или даже между пациентами со стандартным и высоким риском ММ); это требует совместных усилий по разработке новых проектов клинических исследований, в которых пациенты точно стратифицируются в соответствии с чувствительным мониторингом МОБ до применения альтернативных стратегий лечения или даже рандомизируются в различные

терапевтические подходы в зависимости от статуса МОБ. Такие клинические исследования необходимы для установления точной роли тестирования на МОБ у пожилых пациентов с ММ [1], [4], [21], [25].

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.6.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.6.1>

Список литературы на английском языке / References in English

1. Lokhorst H.M. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma / H.M. Lokhorst, T. Plesner, J.P. Laubach [et al.] // *N Engl J Med.* — 2015. — № 373 (13). — P. 1207–1219.
2. Lonial S. ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma / S. Lonial, M. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *N Engl J Med.* — 2015. — № 373 (7). — P. 621–631.
3. San Miguel J. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial / J. San Miguel, K. Weisel, P. Moreau [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2013. — № 14 (11). — P. 1055–1066.
4. San Miguel J.F. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial / J.F. San Miguel, V.T. Hungria, S.S. Yoon [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2014. — № 15 (11). — P. 1195–1206.
5. Stewart A.K. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A.K. Stewart, S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos [et al.] // *N Engl J Med.* — 2015. — № 372 (2). — P. 142–152.
6. Ocio E.M. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG) / E.M. Ocio, P.G. Richardson, S.V. Rajkumar [et al.] // *Leukemia.* — 2014. — № 28 (3). — P. 525–542.
7. Barlogie B. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence / B. Barlogie, A. Mitchell, F. van Rhee [et al.] // *Blood.* — 2014. — № 124 (20). — P. 3043–3051.
8. Palumbo A. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma / A. Palumbo, F. Cavallo, F. Gay [et al.] // *N Engl J Med.* — 2014. — № 371(10). — P. 895–905.
9. Palumbo A. Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma / A. Palumbo, F. Gay, F. Cavallo [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2015. — № 33 (30). — P. 3459–3466.
10. Landgren O. Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: lessons learned at FDA-NCI roundtable symposium / O. Landgren, N. Gormley, D. Turley [et al.] // *Am J Hematol.* — 2014. — № 89 (12). — P. 1159–1160.
11. Paiva B. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma / B. Paiva, J.J. van Dongen, A. Orfao // *Blood.* — 2015. — № 125 (20). — P. 3059–3068.
12. Mailankody S. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside / S. Mailankody S, N. Korde N, A.M. Lesokhin [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* — 2015. — № 12 (5). — P. 286–295.
13. Mateos M.V. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial / M.V. Mateos, A. Oriol, J. Martínez-López [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2010. — № 11 (10). — P. 934–941.
14. Morgan G.J. NCRI Haematological Oncology Study Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation / G.J. Morgan, F.E. Davies, W.M. Gregory [et al.] // *Blood.* — 2011. — № 118 (5). — P. 1231–1238.
15. Paiva B. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma / B. Paiva, J. Martínez-López, M.B. Vidriales [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2011. — № 29 (12). — P. 1627–1633.
16. Puig N. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry / N. Puig, M.E. Sarasquete, A. Balanzategui [et al.] // *Leukemia.* — 2014. — № 28 (2). — P. 391–397.
17. Martínez-López J. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma / J. Martínez-López, J.J. Lahuerta, F. Pepin [et al.] // *Blood.* — 2014. — № 123 (20). — P. 3073–3079.
18. Mateos M.V. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? / M.V. Mateos, A. Oriol, J. Martínez-López [et al.] // *Blood.* — 2014. — № 124 (12). — P. 1887–1893.
19. Rawstron A.C. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study / A.C. Rawstron, J.A. Child, R.M. de Tute [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2013. — № 31 (20). — P. 2540–2547.
20. Dytfeld D. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma / D. Dytfeld, J. Jasielc, K.A. Griffith [et al.] // *Haematologica.* — 2014. — № 99 (9). — P. e162–e164.

21. Korde N. Treatment with carfilzomib-lenalidomidedexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma / N. Korde, M. Roschewski, A. Zingone [et al.] // *JAMA Oncol.* — 2015. — № 1 (6). — P. 746–754.
22. Mateos M.V. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM / M.V. Mateos, J. Martínez-López, M.T. Hernández [et al.] // *Blood.* — 2016. — № 127 (4). — P. 420–425.
23. Durie B.G. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma / B.G. Durie, J.L. Harousseau, J.S. Miguel [et al.] // *Leukemia.* — 2006. — № 20 (9). — P. 1467–1473.
24. Van Dongen J.J. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes / J.J. van Dongen, L. Lhermitte, S. Böttcher [et al.] // *Leukemia.* — 2012. — № 26 (9). — P. 1908–1975.
25. Paiva B. Grupo Español de MM/Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas Cooperative Study Group. A multiparameter flow cytometry immunophenotypic algorithm for the identification of newly diagnosed symptomatic myeloma with an MGUS-like signature and longterm disease control / B. Paiva, M.B. Vidriales, L. Rosiñol [et al.] // *Leukemia.* — 2013. — № 27 (10). — P. 2056–2061.
26. Roussel M. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome / M. Roussel, V. Lauwers-Cances, N. Robillard [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2014. — № 32 (25). — P. 2712–2717.
27. Paiva B. PETHEMA/GEM (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma / B. Paiva, N.C. Gutiérrez, L. Rosiñol [et al.] // *Blood.* — 2012. — № 119 (3). — P. 687–691.
28. Paiva B. GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation / B. Paiva, M.B. Vidriales, J. Cerveró [et al.] // *Blood.* — 2008. — № 112 (10). — P. 4017–4023.
29. Paiva B. Grupo Español de Mieloma (GEM)/Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas (PETHEMA) cooperative study groups. Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice? / B. Paiva, N. Puig, R. García-Sanz [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2015. — № 21 (9). — P. 2001–2008.
30. Kalina T. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT2006-018708). EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols / T. Kalina, J. Flores-Montero, V.H. van der Velden [et al.] // *Leukemia.* — 2012. — № 26 (9). — P. 1986–2010.
31. Flores-Montero J. Next generation flow (NGF) for high sensitive detection of minimal residual disease (MRD) in multiple myeloma (MM) [abstract] / J. Flores-Montero, B. Paiva, L. Sanoja-Flores [et al.] // *Blood.* — 2015. — № 126 (23). — Abst. 367.
32. Martínez-López J. Grupo Español de MM; Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna. Longterm prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation / J. Martínez-López, J. Blade, M.V. Mateos [et al.] // *Blood.* — 2011. — № 118 (3). — P. 529–534.
33. Pessoa de Magalhães R.J. Spanish Myeloma Group (GEM); Grupo Castellano-Leones de Gammopatías Monoclonales, cooperative study groups. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry / R.J. Pessoa de Magalhães, M.B. Vidriales, B. Paiva [et al.] // *Haematologica.* — 2013. — № 98 (1). — P. 79–86.