



Рукавицын О.А., Поп В.П.✉, Симашова П.И., Дрозд М.В., Попков Ю.Е., Арушанян М.Ю.
Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко,
Москва, Россия

Эффективное использование венетоклакса у пациента с ранним рецидивом множественной миеломы с транслокацией t(11;14) и делецией гена TP53 с тромбозами и сердечно-сосудистыми заболеваниями (клиническое наблюдение и мини-обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рукавицын О.А. – концепция и дизайн публикации, редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи; Поп В.П. – концепция и дизайн публикации, сбор и обработка данных, систематический поиск литературы, написание текста; Симашова П.И. – сбор и обработка данных, подготовка текста; Дрозд М.В. – сбор и обработка данных, подготовка текста; Попков Ю.Е. – сбор и обработка данных; Арушанян М.Ю. – сбор и обработка данных, подготовка текста.

Подана: 06.06.2024

Принята: 08.07.2024

Контакты: vasiliyrop@mail.ru

Резюме

Значительный прогресс в лечении множественной миеломы (ММ) был достигнут благодаря появлению многих новых препаратов. Однако, несмотря на это, ММ остается неизлечимым заболеванием с неизбежным рецидивом у большинства пациентов. Мы описали случай лечения венетоклаксом рецидива ММ высокого риска (делеция локуса гена TP53) с транслокацией t(11;14)(q13;q32) у пациента молодого возраста с выраженной коморбидностью. Клинические проявления дебютировали гиперкоагуляционным синдромом, включая рецидивирующий инфаркт миокарда со снижением фракции изгнания левого желудочка до 47%, тромбозы глубоких вен и инфаркт головного мозга в последующем. После 5 циклов химиотерапии с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном достигнута полная ремиссия, но через 8 мес. развился ранний рецидив. Учитывая транслокацию t(11;14)(q13;q32), назначена иммунохимиотерапия с венетоклаксом (венетоклакс, даратумумаб, карфилзомиб и дексаметазон), которая привела к стойкой второй полной ремиссии, продолжительностью более 14 мес. В кратком обзоре литературы анализируются клинические особенности ММ с t(11;14)(q13;q32) и эффективность таргетной терапии венетоклаксом, проблемы венозной тромбоземболии и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с парапротеинемиями.

Ключевые слова: множественная миелома, рефрактерность, моноклональная гаммапатия тромботического и сосудистого значения, венетоклакс, даратумумаб, инфаркт, инсульт



Rukavitsyn O., Pop V., Simashova P., Drozd M., Popkov Yu., Arushanyan M.
Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Effective Use of venetoclax in a Patient with Early Recurrence of Multiple Myeloma with Translocation t(11;14) and Deletion of the TP53 Gene with Thrombosis and Cardiovascular Diseases (Clinical Observation and Mini-Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rukavitsyn O. – concept and design of publication, article editing, final approval of the manuscript; Pop V. – concept and design of publication, collection and processing of material, systematic search for literature, article writing; Simashova P. – collection and processing of material, preparation of the manuscript; Drozd M. – collection and processing of material, preparation of the manuscript; Popkov Yu. – collection and processing of material; Arushanyan M. – collection and processing of material, preparation of the manuscript.

Submitted: 06.06.2024

Accepted: 08.07.2024

Contacts: vasilyipop@mail.ru

Abstract

Significant progress in the treatment of multiple myeloma (MM) has been achieved thanks to the introduction of many new drugs. However, despite this, MM remains an incurable disease with inevitable recurrence in most patients. We described a case of venetoclax treatment of high-risk MM recurrence (deletion of the TP53 gene locus) with translocation t(11;14)(q13;q32) in a young patient with severe comorbidity. Clinical manifestations debuted with hypercoagulation syndrome, including recurrent myocardial infarction with a decrease in the left ventricular ejection fraction to 47%, deep vein thrombosis and subsequent cerebral infarction. After 5 cycles of chemotherapy with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, complete remission was achieved, but an early relapse developed after 8 months. Taking into account the translocation t(11;14)(q13;q32), immunochemotherapy with venetoclax (venetoclax, daratumumab, carfilzomib and dexamethasone) was prescribed, which led to a stable second complete remission lasting more than 14 months. A brief review of the literature analyzes the clinical features of MM with t(11;14)(q13;q32) and the effectiveness of targeted venetoclax therapy, problems of venous thromboembolism and cardiovascular complications in patients with paraproteinemia.

Keywords: multiple myeloma, refractoriness, monoclonal gammopathy of thrombotic and vascular significance, venetoclax, daratumumab, heart attack, stroke

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – новообразование, которое развивается в результате аномальной трансформации и пролиферации плазматических клеток костного мозга вследствие различных генетических aberrаций с гетерогенными исходами и ответами на лечение [1–3]. По данным Национального института рака США, в 2024 г. в США ожидается 35 780 первичных пациентов с ММ, что составляет 1,8% от всех видов злокачественных новообразований, а 5-летняя относительная

выживаемость оценивается в 61,1% для всех пациентов с ММ [4]. К основным событиям, которые, как известно, возникают в начале ММ, относятся хромосомные аномалии, которые играют значительную роль в течении заболевания и прогнозе. Согласно классификации клиники Мэйо (США) mSMART, выделяют две группы цитогенетического риска: стандартный риск (трисомии, t(11;14), t(6;14), гипердиплоидия и нормальный кариотип) и высокий риск, включающий del(17p), t(14;16) и t(14;20), t(4;14) и одну дополнительную копию участка 1q (дупликация) – gain(1q21) [5, 6]. Цитогенетические особенности обуславливают тот факт, что ММ связана с наибольшим количеством разнообразных симптомов и осложнений и самым низким качеством жизни среди гематологических злокачественных новообразований и рака в целом [7, 8]. Среди основных осложнений ММ (костные, почечная недостаточность, неврологические, инфекционные и цитопении) особое место занимают нарушения в свертывающей системе крови, которые могут приводить к тромботическим или (реже) к геморрагическим осложнениям. Несмотря на достижения в области новых и эффективных стратегий лечения, ММ остается неизлечимой с неизбежным рецидивом у большинства пациентов. До 2000 года стандартной терапией ММ были схемы на основе мелфалана или доксорубина с кортикостероидами. Применение ингибиторов протеасомы, иммуномодулирующих агентов и моноклональных антител открыло перспективные варианты лечения пациентов с ММ. Тем не менее у большинства пациентов с ММ в итоге возникает рецидив, и они становятся резистентными к различным методам лечения со снижением частоты ответа на предшествующие схемы при последующих рецидивах [3, 9]. Разработка новых препаратов с уникальным механизмом действия, активных при рецидивирующей/рефрактерной ММ, расширит возможности лечения пациентов. Цитогенетические нарушения довольно часто встречаются при ММ и используются в качестве прогностических факторов для оценки исхода лечения пациентов. t(11;14)(q13;q32) – часто выявляемая aberrация, которую обнаруживают до 20% впервые диагностированных пациентов с ММ [10, 11]. Венетоклас – первый в своем классе селективный ингибитор Bcl-2, который индуцирует гибель клеток ММ, особенно у пациентов, несущих t(11;14)(q13;q32). Его эффективность была подтверждена в клиническом исследовании III фазы BELLINI (бортезомиб/дексаметазон (Bd) плюс венетоклас (VenBd) по сравнению с Bd) (NCT02755597) [12, 13]. Венетоклас в лечении заболеваний системы крови также обеспечивает частые и глубокие ремиссии при хроническом лимфолейкозе. Венетоклас, вероятно, будет включен в схемы таргетных комбинаций препаратов в будущих исследованиях и в отношении других лимфоидных злокачественных новообразований, включая макроглобулинемию Вальденстрема, некоторые неходжкинские лимфомы, острые миелоидные и лимфоидные лейкозы.

В данном наблюдении мы сообщаем о случае успешной терапии венетокласом пациента с рецидивирующим течением ММ с транслокацией t(11;14)(q13;q32) и делецией гена TP53, дебютировавшего с гиперкоагуляционными осложнениями.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первые проявления заболевания у пациента И. отмечены с декабря 2019 г. в возрасте 37 лет, когда появились отечность и болезненность правой нижней конечности. Диагностирован тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, временно получал антикоагулянтную терапию (детралекс и ривароксабан). В начале 2021 г. перенес тромбоз глубоких вен левой нижней конечности. 06.04.2021 госпитализирован



в Уральский институт кардиологии г. Екатеринбурга с острым инфарктом миокарда, выполнена ангиопластика, тромбэкстракция, стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии. Течение инфаркта сопровождалось пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с восстановлением синусового ритма на фоне приема амиодарона. 01.05.2021 – рецидив инфаркта миокарда, тромбоз стента, проведены тромбаспирация, ангиопластика и стентирование ПМЖВ. Неоднократно повторялись пароксизмы фибрилляции предсердий. Исключен антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемия. В мае 2021 г. госпитализирован в кардиологическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. По данным компьютерной томографии (КТ) выявлено сужение проксимального сегмента нижней поллой вены до 9 мм, признаки тромба в просвете левого желудочка; множественные остеодеструкции размерами от 2 до 6 мм в позвонках, грудине, ключицах, ребрах, костях таза; очаг остеолита в Th9-позвонке размером до 15×10 мм с наличием в нем мягкотканного компонента. В крови – умеренное повышение ионизированного кальция до 1,38 ммоль/л; снижение гемоглобина до 117 г/л, нормальные уровни холестерина низкой плотности, общего белка (включая альбумин), лактатдегидрогеназы и креатинина, снижение холестерина высокой плотности. Для дообследования переведен в гематологическое отделение. Миелограмма: в костном мозге 36,4% плазматических клеток (16.07.2021); среди них встречаются единичные двух- и трехъядерные плазматические клетки. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и суточной мочи в моче определялся белок Бенс-Джонса к – 0,83 г/сут. β2-микроглобулин составлял 14,2 мг/л. FISH-исследование: в 11% ядер выявлена делеция локуса гена TP53, в 43% ядер выявлена транслокация с вовлечением 2 аллелей гена IgH (14q32), в 43% ядер выявлена транслокация (11;14), один дополнительный сигнал от локуса гена IgH (14q32), трисомия хромосом 16 и 20. Диагностирована множественная миелома Бенс-Джонса, высокий цитогенетический риск (по классификации mSMART 3.0 клиники Mayo, США), III стадия по пересмотренной международной системе стадирования R-ISS, III A стадия по Durie B.G.M. & S. Salmon S.E. С августа 2021 г. по декабрь 2021 г. проведено 5 циклов химиотерапии VCD с интервалом 21 день: р-р бортезомиба 1,3 мг/м² п/к в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни; р-р циклофосфида 500 мг в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, таб. дексаметазона 20 мг внутрь в дни 1–2, 4–5, 8–9 и 11–12. С учетом синдрома гиперкоагуляции лечение проводилось с назначением эноксапарина, дабигатрана/ривароксабана и клопидогрела, а также кардиоактивных препаратов для терапии ишемической и гипертензивной болезни. По результатам иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи оставалась следовая секреция белка Бенс-Джонса в моче. ПЭТ-КТ 24.12.2021: данных о наличии активной специфической ткани не получено. В феврале 2022 г. после химиомобилизации этопозидом в средней дозе (375 мг/м² в 1–2-й дни) и эмпегфилграстимом 7,5 мг п/к в 3-й день, а также с последующим дополнительным назначением филграстима, собраны аутологичные периферические гемопоэтические стволовые клетки (4,34×10⁶/кг CD34+–клеток). Несмотря на постоянную антикоагулянтную терапию, в марте 2022 г. развился флеботромбоз правых плечевой, подмышечной и подключичной вен. Среди сопутствующих заболеваний имели место персистирующая форма фибрилляции предсердий, гипертензивная болезнь III стадии, атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей. Кроме того, отмечено ухудшение насосной функции сердца – снижение фракции изгнания левого желудочка до 47%, акинезия с элементами

дискинезии и систоло-диастолической деформацией контура верхушки, апикальных сегментов межжелудочковой перегородки и всех стенок левого желудочка. От проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток пациент воздержался из-за высокого риска сердечной смерти. С 14.03.2022 начата поддерживающая терапия бортезомибом каждые две недели. В августе 2022 г. развился рецидив ММ (10,4% плазматических клеток в костном мозге с иммунофенотипом CD45^{low}+/CD20^{low}±/CD19^{low}+/CD38^{high}+/CD117+, сохраняющейся транслокацией t(11;14)(q13;q32) в 11% ядер, множественные зоны остеолизиса различных отделов скелета (по данным ПЭТ-КТ). Пациенту назначена иммунохимиотерапия по программе Dara-VenKd: даратумумаб 1200 мг в 1-й день, венетоклакс 200 мг внутрь с 1-го по 21-й дни, карфилзомиб 30 мг в/в кап. в 1–2, 8–9 и 15–16-й дни и дексаметазон 20 мг внутрь в 1–2, 8–9 и 15–16-й дни. С 26.10.2022 по 03.03.2023 проведено 4 цикла Dara-VenKd. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи 21.12.2022: моноклональной секреции не выявлено. ПЭТ-КТ 23.03.2023: данных о наличии активной опухолевой ткани не получено. Достигнута полная ремиссия. На фоне терапии фибрилляции предсердий амиодароном у пациента развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз средней степени тяжести. К терапии добавлены перорально метимазол (тиамазол) 30 мг в сутки и преднизолон 30 мг с положительным эффектом в виде снижения уровня свободного тироксина в течение недели почти до нормы. Однако 24.06.2023 развился инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, вертебробазилярном бассейне, правосторонний гемипарез, моторная дизартрия. Вероятной причиной тромбоэмболии мог быть пристеночный тромб в области постинфарктной аневризмы левого желудочка (по данным ЭхоКГ), а также прием преднизолона. После успешной терапии наблюдался по месту жительства, специфической терапии для лечения ММ не получал. В марте 2024 г. повторно госпитализирован в ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко. ПЭТ-КТ 04.04.2024: в прежних отделах скелета сохраняются множественные зоны лизиса с прежними размерами без признаков патологического гиперметаболизма. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи 15.04.2024: моноклональной секреции не выявлено. Таким образом, констатирована сохраняющаяся полная ремиссия. Начата поддерживающая иммунотерапия даратумумабом каждые 4 недели.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ММ в результате лечения имеют разные исходы, что обусловлено, в частности, генетической гетерогенностью заболевания, меняющейся во времени, а также осложнениями, которые могут быть связаны как с заболеванием, так и с терапией. Специфические цитогенетические аномалии при ММ влияют на клиническую картину, прогноз, а в последнее время и на выбор стратегии лечения. В последнее время стали выделять уникальный тип ММ с транслокацией t(11;14), который характеризуется более высокой частотой встречаемости у более молодых пациентов (до 50 лет), нередко выявляется у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ), что указывает на то, что t(11;14) может быть ранним событием в патогенезе заболевания [14–16]. Кроме того, у пациентов с t(11;14) наблюдается более высокий уровень костных поражений, более часто встречается ММ Бенс-Джонса (с экскрецией в мочу легких цепей моноклональных



иммуноглобулинов, секретируемых опухолевыми клетками) и почечная недостаточность из-за каст-нефропатии, а также несекретирующая ММ, по сравнению с пациентами без транслокации t(11;14) [17]. В нашем клиническом случае у пациента И. заболевание соответствует уникальному типу ММ с транслокацией t(11;14): молодой возраст, заболевание характеризуется секрецией легких цепей (белка Бенс-Джонса), имеются множественные остеодеструкции.

Следует отметить, что транслокация t(11;14) является типичной характеристикой пациентов с IgM-миеломой [18]. t(11;14) также обнаруживается примерно у 50% пациентов с AL-амилоидозом, другой клональной дискразией плазматических клеток, тесно связанной с ММ [19, 20]. Интересно, что t(11;14) выявлялась также почти у 40% пациентов с первичным плазмоклеточным лейкозом, агрессивным вариантом ММ [21].

Клональные плазматические клетки в подгруппе пациентов с ММ с t(11;14) демонстрируют более высокий уровень экспрессии антиапоптотического белка BCL-2 и более низкий уровень экспрессии проапоптотического белка MCL-1/BCL-XL, что, с одной стороны, способствует выживанию опухолевых клеток и устойчивости к терапии, а с другой – делает их восприимчивыми к ингибированию BCL-2 [22]. BCL-2 и другие компоненты внутреннего пути гибели клеток являются критическими регуляторами выживания клеток, которые часто нарушают опухолевые клетки, что приводит к уклонению от запрограммированной гибели клеток [23]. Было показано, что в подмножестве клеток миеломы сверхэкспрессируется антиапоптотический белок BCL-2 и участвует в выживании клеток ММ [24]. Расширение понимания гетерогенности генетических аномалий, клинических проявлений и реакции на лечение привело к смене парадигмы в понимании заболевания, в частности ММ с транслокацией t(11;14). Венетоклакс представляет собой селективный антиапоптотический ингибитор белка BCL-2, который индуцирует гибель клеток множественной миеломы, особенно в клетках, несущих t(11;14)(q13;q32).

Наш клинический случай подчеркивает высокую и стойкую эффективность венетоклакса при ММ Бенс-Джонса с транслокацией t(11;14) после развития раннего рецидива с предшествующей терапией бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном. Особенностью является то, что ММ у данного пациента соответствовала высокому риску в связи с делецией гена TP53. Сочетание t(11;14) с делецией гена TP53 встречается в 10,7% случаев, как показано в одном из крупнейших (n=365) исследований пациентов с ММ с t(11;14) [17]. Назначенная иммунохимиотерапия с даратумумабом, венетоклаксом и карфилзомибом привела к полной ремиссии пациента И., подтвержденной исследованиями ПЭТ-КТ, костного мозга и иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи. Продолжительность полной ремиссии после окончания терапии до контрольного обследования составляет более 14 мес.

Описана эффективность венетоклакса и дексаметазона при рефрактерном первичном плазмоклеточном лейкозе с секрецией парапротеина IgM с мутацией t(11;14) и TP53 [25]. В работе K. Abuelgasim et al. (2020) показан быстрый первоначальный, но кратковременный ответ на терапию венетоклаксом в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном при рецидивирующей/рефрактерной ММ с транслокацией t(11;14)(q13;q32) даже у сильно предлеченных пациентов, которые ранее получили от 7 до 10 линий терапии [26].

У пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с t(11;14) может быть эффективно дополнительное назначение анти-CD38-моноклональных антител, которые

в последнее время уже предлагаются в первой линии лечения первичных пациентов с ММ. Обновленный анализ безопасности и эффективности исследования пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ с t(11;14) показал, что получавшие VenDd (венетоклак плюс даратумумаб и дексаметазон) по сравнению с DVd (даратумумаб, бортезомиб и дексаметазон) продолжают демонстрировать приемлемый профиль безопасности, а VenDd продемонстрировал глубокие ответы [27, 28]. Следует отметить, что роль высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в лечении пациентов с ММ, несмотря на появление новых препаратов, все еще остается очень значимой. В недавнем обзоре W. Gao et al. (2020) пришли к выводу, что исходы ММ с t(11;14) аналогичны таковым у пациентов со стандартным риском, когда они получают индукционную терапию новым препаратом, консолидированную с помощью ауто-ТГСК [29].

Помимо изученной эффективности венетоклакса у пациентов ММ с t(11;14), в работе A. Ceglédi et al. (2023) предоставлены убедительные предварительные доказательства эффективности венетоклакса при ММ, связанной с транслокацией t(6;14), что требует дальнейших исследований [30].

Венозные тромбозы и повышенный сердечно-сосудистый риск при ММ и МГНЗ

В нашем клиническом случае у пациента почти за два года до диагностики ММ уже манифестировал спонтанный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, а в последующем развился тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, рецидивирующий инфаркт миокарда, флеботромбоз правых плечевой, подмышечной и подключичной вен, инфаркт головного мозга. ММ характеризуется прокоагулянтной предрасположенностью, нарушениями концентрации различных белков (IL-6, ФНО-α, С-реактивного белка), что может приводить к активации системы свертывания. Возникновение венозной тромбозной болезни (ВТЭ) существенно увеличивает смертность пациентов с ММ, снижает качество жизни и увеличивает расходы на оказание медицинской помощи, что свидетельствует о безусловной актуальности этой проблемы. Наряду с венозными у пациентов с ММ повышена частота развития артериальных тромбозов (к ним относятся в том числе инфаркт миокарда, инсульт). Российские исследователи примерно у 50% первичных пациентов с ММ выявили повышенную готовность к тромбообразованию [31]. Как продемонстрировано в нескольких исследованиях, ВТЭ при ММ – не только важное осложнение, связанное с заболеванием, но существенное осложнение терапии, особенно на фоне лечения иммуномодуляторами [32–34]. На генетическом уровне с развитием ВТЭ связана транслокация между хромосомами 11 и 14, которую можно обнаружить у 20% пациентов с ММ. В исследовании R. Chakraborty et al. (2022) показано, что аномальная метафазная цитогенетика может иметь дополнительную ценность в качестве предиктора возникновения ВТЭ в течение 12 месяцев после постановки диагноза у пациентов с впервые диагностированной миеломой [35].

Интересно, что при МГНЗ также нередко выявляются тромбозы. Так, S. Kristinsson et al. (2008) при исследовании риска тромбозов у пациентов с МГНЗ и ММ показали, что за 17 лет наблюдения у пациентов с МГНЗ наблюдалось увеличение риска тромбоза глубоких вен в 3,3 раза, а у пациентов с ММ – в 9,2 раза по сравнению со всей популяцией [36]. Также установлено, что пациенты с МГНЗ могут иметь повышенный



риск артериального или венозного тромбоза, в связи с чем появился термин «моноклональная гаммапатия тромботического значения» [37]. Эти данные необходимо отслеживать и подтверждать дальнейшими исследованиями. При этом хотя $del(17p)$ и $t(4;14)$ связаны с более высоким риском прогрессирования МГНЗ в ММ, но не существует данных, связывающих наличие высокого цитогенетического риска и ВТЭ у пациентов с МГНЗ и ММ. Хотя МГНЗ обычно не требует терапевтического вмешательства, у многих людей развиваются уникальные проявления, связанные с моноклональным белком как таковым, при отсутствии явной злокачественности, и их называют моноклональной гаммапатией клинического значения [38].

Выявленные сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, рецидивирующий инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, заболевания периферических артерий) у молодого пациента с ММ в нашем наблюдении подтверждают новые данные, согласно которым пациенты с ММ и МГНЗ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной глобальной смертности, основной причиной инвалидности и увеличения затрат на здравоохранение [40]. Недавние исследования также показали, что лица с МГНЗ тоже могут иметь повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, и вместе с термином «моноклональная гаммапатия почечного значения», наряду с упоминавшимся понятием «моноклональная гаммапатия тромботического значения», был предложен термин «моноклональная гаммапатия неустановленного сердечно-сосудистого значения» [41–43].

Дополнительной причиной тромбозов глубоких вен нижних конечностей у нашего пациента могла быть выявленная гипоплазия нижней полой вены (выявлялись сужения проксимального сегмента нижней полой вены до 9 мм). Эта патология часто манифестирует клиникой тромбоза глубоких вен ног у молодых мужчин с преимущественной локализацией патологического процесса справа, как и у пациента И. [44–46].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай ММ высокого риска с транслокацией $t(11;14)$ ($q13;q32$) и высокой коморбидностью, включающей ВТЭ и сердечно-сосудистые заболевания, подтверждает перспективу применения венетоклакса в качестве таргетной терапии первой линии ММ с $t(11;14)$ отдельно или в сочетании с другими новыми препаратами, такими как даратумумаб. Проведенная терапия с венетоклаксом раннего рецидива ММ привела к стойкой полной ремиссии более 14 мес. Транслокации $t(11;14)$ и, вероятно, $t(6;14)$ являются ключевым фактором, определяющим индивидуализированный подход в терапии ММ, и расширяют спектр возможностей персонализированной медицины, предлагая индивидуальные варианты лечения, основанные на конкретных молекулярных и генетических профилях пациентов. Кроме того, необходимо уделять дополнительное внимание профилактике тромбозов, которые могут быть как изначально обусловлены парапротеинемическим гемобластомом, так и осложнением терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O.A. (ed.) *Hematology: national guidelines*. M.: GEOTAR-Media, 2015; 776 p. (in Russian)
2. Rukavitsyn O.A. (ed.) *Hematology: national guidelines*. M.: GEOTAR-Media, 2024; 920 p. (in Russian)
3. Pop V.P., Rukavitsyn O.A. et al. *Multiple myeloma and related diseases*. M.: GEOTAR-Media, 2016; 224 p. (in Russian)
4. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed on 2 June 2024).
5. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V., et al. *Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines*. 2013.
6. Rajkumar S.V. Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am. J. Hematol.* 2022;97:1086–1107.
7. Johnsen A.T., Tholstrup D., Petersen M.A. et al. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol.* 2009;83:139–148.
8. Kent E.E., Ambs A., Mitchell S.A. et al. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer.* 2015;121:758–765.
9. Van de Donk N., Pawlyn C., Yong K.L. Multiple Myeloma. *Lancet.* 2021;397:410–27.
10. Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P., et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3489–95.
11. Fonseca R., Blood E.A., Oken M.M., et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood.* 2002 May 15;99(10):3735–41.
12. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M., et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1630–1642.
13. Kumar S.K., Harrison S.J., Cavo M., et al. A phase 3 study of venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract LB2601]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(10 Suppl):e31.
14. Fonseca R., Blood E.A., Oken M.M., et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood.* 2002;99:3735–3741.
15. Gonsalves W.L., Parmar H. Ageism in the t(11;14) Subtype of Multiple Myeloma. *Acta Haematol.* 2021;144:6–7.
16. Avet-Loiseau H., Facon T., Grosbois B., et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood.* 2002;99:2185–2191.
17. Lakshman A., Alhaj Moustafa M., Rajkumar S.V., et al. Natural history of t(11;14) multiple myeloma. *Leukemia.* 2018 Jan;32(1):131–138.
18. Bazarbachi A.H., Avet-Loiseau H., Szalat R., et al. IgM-MM is predominantly a pre-germinal center disorder and has a distinct genomic and transcriptomic signature from WM. *Blood.* 2021;138:1980–1985.
19. Hayman S.R., Bailey R.J., Jalal S.M., et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2001 Oct 1;98(7):2266–8.
20. Muchtar E., Dispenzieri A., Kumar S.K., et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia.* 2017 Jul;31(7):1562–1569.
21. Fernández de Larrea C., Kyle R.A., Durie B.G., et al., International Myeloma Working Group Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* 2013 Apr;27(4):780–91.
22. Touzeau C., Maciag P., Amiot M., Moreau P. Targeting Bcl-2 for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2018 Sep;32(9):1899–1907.
23. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(9):647–656.
24. Bodet L., Gomez-Bougie P., Touzeau C., et al. ABT-737 is highly effective against molecular subgroups of multiple myeloma. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3901–10.
25. Valliani S., Ali M., Mahmoo O., Hinduja S., et al. Efficacy of Venetoclax and Dexamethasone in Refractory IgM Primary Plasma Cell Leukemia with t(11;14) and TP53 Mutation: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol.* 2020 Dec 28;2020:8823877.
26. Abuelgasim K.A., Alherz N., Alhejazi A., Damla M. Venetoclax in combination with carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma harboring t(11;14)(q13;q32): two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep.* 2020 Apr 23;14(1):54.
27. Kaufman J.L., Quach H., Baz R.C., et al. An Updated Safety and Efficacy Analysis of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone in an Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2022;140:7261–7263.
28. Bahlis N.J., Baz R., Harrison S.J., et al. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol.* 2021 Nov 10;39(32):3602–3612.
29. Gao W., Du J., Liu J., et al. What Multiple Myeloma With t(11;14) Should Be Classified Into in Novel Agent Era: Standard or Intermediate Risk? *Front Oncol.* 2020 Oct 26;10:538126.
30. Cegléd A., Csukly Z., Fekete M., et al. Effective venetoclax-based treatment in relapsed/refractory multiple myeloma patients with translocation t(6;14). *Pathol Oncol Res.* 2023 Nov 10;29:1611375.
31. Urnova E.S., Pokrovskaya O.S., Gracheva M.A. et al. Hypercoagulation syndrome in multiple myeloma. *Therapeutic Archive.* 2014;86(7):73–79. (in Russian)
32. Chakraborty R., Majhail N.S. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: implications for survivorship. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):672–690.
33. De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Apr;40(3):338–47.
34. Carrier M., Le Gal G., Tay J., et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):653–63.
35. Chakraborty R., Rybicki L., Wei W., et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. *Blood.* 2022 Dec 8;140(23):2443–2450.
36. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 2008 Nov 1;112(9):3582–6.
37. Gkalea V, Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 12;15(2):480.
38. Fermand J.P., Brixou F., Dispenzieri A., et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018 Oct 4;132(14):1478–1485.
39. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019 Feb 26;9(3):26.



40. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
41. Schwartz B., Schou M., Ruberg F.L., et al. Cardiovascular Morbidity in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Danish Nationwide Study. *JACC CardioOncol*. 2022 Jul 19;4(3):313-322.
42. Kapoor P., Rajkumar S.V. Cardiovascular Associations With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Real or Coincidental? *JACC CardioOncol*. 2022 Sep 20;4(3):323-325.
43. Tentolouris A., Ntanas-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Cardiovascular Significance; Current Evidence and Novel Insights. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Dec 4;10(12):484.
44. Баешко А.А., Богодяж Д.С., Улезко Е.А. et al. Symptoms and diagnosis of inferior vena cava dysplasia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(3):84-91. (in Russian)
45. Cei M., Cei F., Vitale J., Mumoli N. Hypoplasia of the inferior vena cava and deep vein thrombosis. *QJM*. 2013 May;106(5):459-60.
46. Alderman B.E., de Boisanger J., Bottomley T. Hypoplasia of the inferior vena cava in a young man presenting with extensive deep venous thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 7;2015:bcr2015211849.