

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра

Н.Е. Мочкин[✉], В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко, А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, Н.М. Фаддеев, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]nickmed@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить особенности использования высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток (ВХТ + аутоТКСК) у больных с множественной миеломой (ММ) в рамках одного центра в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В период с 2006 по 2018 г. в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России выполнено 205 ВХТ + аутоТКСК, из которых 55 (26,8%) составили тандемные. Возраст больных – 31–72 года (медиана – 55 лет). Мужчины – 45% (n=93), женщины – 55% (n=112). Медиана наблюдения – 75 мес. Подавляющему большинству пациентов ВХТ + аутоТКСК выполнена при достижении как минимум частичного ответа по критериям IMWG. Менее чем 9% больных ВХТ + аутоТКСК выполнена при химиорефрактерном течении заболевания в качестве терапии «спасения». В качестве ВХТ (кондиционирования) использованы стандартные режимы: мелфалан 200 или 140 мг/м². Особенности реальной клинической практики – отсутствие информации о стадии по ISS более чем у 30% больных и наличие информации о системе R-ISS лишь у 9 (4,4%). Случаев летальных исходов до Д+100 не было.

Результаты. Проведенный анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в рамках одного центра после ВХТ + аутоТКСК у 186 больных ММ показал, что 5-летняя ОВ после трансплантации составила 73%, а 5-летняя ВБП – 34%, что соответствует данным ряда международных исследований. У больных ≤60 лет 5-летняя ОВ после ВХТ + аутоТКСК составила 82%, >60 лет – 49% (p=0,008). Пятилетняя ВБП у больных ММ, которым проведена тандемная аутоТКСК, составила 44%, а в группе с однократно выполненной трансплантацией – 26% (p=0,01). При этом после 5 лет наблюдения влияние тандемной аутоТКСК на показатели ОВ и ВБП нивелируется. Пятилетняя ВБП у больных ММ с полным и строгим полным ответом после ВХТ + аутоТКСК составила 44%, а в группе с очень хорошим частичным ответом и менее – 34% соответственно (p=0,04). Влияния пола, опухолевого ответа на момент трансплантации, использования препаратов новых фармакологических групп в индукции, количества линий предтрансплантационного лечения, поддерживающей терапии на показатели ОВ после ВХТ + аутоТКСК не выявлено. Схожая закономерность сохраняется и в отношении ВБП, за исключением показателя опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК.

Заключение. В условиях реальной клинической практики ВХТ + аутоТКСК при ММ остается методом выбора при достижении минимум частичного ответа по критериям IMWG. При этом не имеет значения, с помощью какого индукционного режима (химиотерапия, препараты новых поколений) этот ответ достигнут и сколько линий предтрансплантационного лечения для этого потребовалось. Преимущество должно отдаваться пациентам моложе 60 лет, у которых данный метод лечения приводит к достоверному увеличению ОВ. Для пациентов старше 60 лет, особенно в эпоху появления препаратов новых поколений, решение о целесообразности выполнения ВХТ + аутоТКСК должно основываться на общесоматическом статусе пациента и тщательной оценке коморбидности. Полученные результаты проведенного анализа, которые не всегда соответствуют общепринятому мнению, отражают реальную клиническую практику, когда у 1/3 больных оценка стадии заболевания не проводится в соответствии с международными критериями: более чем у 30% больных отсутствует информация о стадии по ISS, а стадирование по системе R-ISS проводится менее 5% пациентов с впервые выявленной ММ. Использование Российских рекомендаций по диагностике и лечению ММ позволит более четко определить стратегию лечения отдельных групп пациентов с различными факторами риска и следовать мировым тенденциям в данном вопросе.

Ключевые слова: множественная миеломы, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток.

Для цитирования: Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 126–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200179

High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in the real world setting. Single-center experience

Nikita E. Mochkin[✉], Vladislav O. Sarzhevskiy, Julia N. Dubinina, Elena G. Smirnova, Denis A. Fedorenko, Anna E. Bannikova, Dina S. Kolesnikova, Vladimir S. Bogatyrev, Anastasia A. Samoylova, Nikolay M. Faddeev, Vladimir Ya. Melnichenko

Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

[✉]nickmed@yandex.ru

Abstract

Aim. To assess the long-term results of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) for multiple myeloma (MM) in the real setting and influence of different factors on the results.

Materials and methods. From 2006 till 2018 in Pirogov's Center were performed 205 autoHSCT for patients with MM, aged between 31–72 years (median 55). 55 (26.8%) autoHSCT were tandem. The study population consisted of 45% men and 55% women. Median follow up was 75 months. For the majority of patients autoHSCT was performed after achieving at least partial response according to the IMWG criteria. For less than 9% patients, autoHSCT was done for chemo refractory disease as a salvage therapy. Most of the patients – 179 (87.4%) were treated using melphalan-based conditioning regimens (140 or 200 mg/m²). Initial staging according to ISS was done for less than 30% and to R-ISS – less than 5% patients. No transplant-related mortality till D + 100 was registered. 186 patients were included in the final analysis.

Results. The 5-year OS and PFS were 73% and 34%, respectively, that corresponds with international data. For patients, younger than 60, 5-year OS was 82%; for patients older than 60, it was 49% ($p < 0.05$). For tandem autoHSCT, 5-year PFS was 44%; for single autoHSCT – 26% ($p < 0.05$). 5-year PFS after autoHSCT was significantly higher in patients with complete and stringent complete response after autoHSCT (44%) in comparison with the group with partial and very good partial response (77%). Sex, response before and after autoHSCT, immunomodulatory drugs in induction, number of prior lines of induction therapy, conditioning regimen and maintenance therapy had no influence on OS. PFS had the same tendencies, except tumor response after autoHSCT.

Conclusion. In a real setting, we recommend tandem autoHSCT for all eligible patients with chemosensitive disease, despite the depth of response and induction therapy. Patients younger than 60 and patients with complete or greater response after autoHSCT, benefit from the autoHSCT most. Implementation of total cytogenetic testing according to the R-ISS is of a great value for further development of autoHSCT for MM in Russia.

Key words: multiple myeloma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

For citation: Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O., Dubinina J.N. et al. High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in the real world setting. Single-center experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 126–132. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200179

Введение

Множественная миелома (ММ), или плазмноклеточная миелома (в редакции Всемирной организации здравоохранения 2017 г.), – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших ≈ 70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [2].

Концепция высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток (ВХТ + аутоТКСК) в 1-й линии терапии ММ, предложенная Т. McEldwain, R. Powles, В. Barlogie и соавт. более чем 30 лет назад [3–5], и на сегодняшний день остается обязательным этапом лечения пациентов с впервые выявленной ММ [6]. Патогенетическая роль аутоТКСК состоит в максимальной редукции массы патологического клона, что в итоге позволяет существенно улучшить качество ответа на терапию, снизить вероятность рецидива, улучшить непосредственные и отдаленные результаты терапии [7–9]. Проведение

трансплантации на сегодняшний день ограничивается низким общесоматическим статусом и степенью коморбидности пациента.

Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов новых фармакологических групп (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и др.) не заменяет аутоТКСК, а скорее создает возможности подготовки («bridge-therapy») для ее проведения.

Различают однократную, повторную (в случае рецидива) и двойную (тандемную), т.е. выполненную в течение 6 мес после первой, аутоТКСК.

Опубликованные в 1996 г. результаты первых рандомизированных исследований показали, что аутоТКСК приводит к достоверно более высоким показателям общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с традиционной химиотерапией [10]. Полученные результаты подтверждены и в более поздних исследованиях. Так, в 2003 г. показано преимущество аутоТКСК по сравнению с традиционным лечением (медиана ОВ в группе аутоТКСК – 54 мес; в группе стандартного лечения – 42 мес) [11]. Примерно в тот же исторический период существовала другая точка зрения в отношении преимущества аутоТКСК. Так, В. Barlogie и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором 510 пациентов рандомизировали в группы аутоТКСК и стандартного лечения [12]. При медиане

наблюдения 76 мес не выявлено различий как в ответе на терапию, так и в ОВ и ВВП. Причина противоречивости полученных результатов не совсем объяснима и может быть связана с режимами кондиционирования в исследованиях французских и американских авторов, например применение тотального облучения тела в США.

Возраст пациента – один из ключевых критериев, ограничивающих применение ВХТ + аутоТКСК у больных ММ. Так в США возраст больных, включаемых в исследования с применением трансплантации, ограничен 75 годами [13], а в Европе – 70 [14], хотя возрастной ценз, по мнению некоторых авторов, может игнорироваться. В исследовании J. Neukirchen и соавт. [15] пациенты разделены на группы «молодых» (30–65 лет), получавших в кондиционировании мелфалан 200 мг/м², и «пожилых» (66–75 лет), получавших мелфалан 100 мг/м². Результаты анализа показали отсутствие достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости (БРВ), а также летальности, связанной с трансплантацией. Установлен интересный факт, что в группе «пожилых» пациентов после 2008 г., когда внедрены препараты новых фармакологических групп, показатели ОВ и ВВП не изменились. Влияние возраста как показателя для трансплантации требует дальнейшего исследования.

Эффективность ВХТ + аутоТКСК продемонстрирована и при рецидивах ММ. Так, в исследовании M. Savo и соавт. [16] показано, что эффективность ВХТ + аутоТКСК при рецидиве заболевания сопоставима с ранней аутоТКСК. Аналогичные результаты получены при сравнении ранней и отсроченной аутоТКСК [17]. Показатели ОВ в обеих группах оказались сопоставимыми (64,6 и 64 мес), однако ранняя аутоТКСК характеризовалась лучшими параметрами качества жизни (период времени без симптомов заболевания и побочных эффектов лечения).

Примечательно, что все представленные исследования проводились до внедрения в клиническую практику новых препаратов для лечения ММ, которые позволили скорректировать подходы к терапии данной группе пациентов.

В рандомизированном исследовании MPRvsMEL200 (2014 г.) III фазы сравнивалась эффективность ВХТ + аутоТКСК со стандартной терапией по схеме MPR (мелфалан, преднизолон, леналидомид). 402 пациента были рандомизированы на 4 группы в соотношении 1:1:1:1 (ВХТ + аутоТКСК с поддержкой леналидомидом, ВХТ + аутоТКСК без поддержки, MPR с поддержкой леналидомидом, монотерапия леналидомидом). Показано, что ВХТ с аутоТКСК значительно увеличивает ОВ и ВВП у пациентов моложе 65 лет (медиана ВВП составила 43,0 и 22,4 мес, 4-летняя ОВ – 81,6 и 65,3% соответственно). Поддерживающая терапия леналидомидом также обладала преимуществом в отношении ВВП (41,9 и 21,6 мес соответственно). Влияние леналидомида на ОВ при этом отсутствовало. Авторы исследования делают вывод о том, что ВХТ с аутоТКСК остается наиболее эффективным методом лечения пациентов с впервые выявленной ММ [18].

В исследовании III фазы IFM 2009, при сравнительной оценке эффективности и безопасности комбинации бортезомида, леналидомида и дексаметазона и той же комбинации в сочетании с ВХТ и аутоТКСК у пациентов с впервые выявленной ММ моложе 65 лет достоверно показаны преимущества аутоТКСК. Так, частота достижения полного ответа (ПО) достоверно выше в группе ВХТ с аутоТКСК и составила 59%, а в группе сравнения – 48% ($p=0,03$). Особое внимание заслуживает тот факт, что 79% пациентов в группе ВХТ с аутоТКСК имели MRD («minimal residual disease») – негативный статус, в группе сравнения – 65% ($p<0,001$). Также в группе ВХТ с аутоТКСК отмечалась большая медиана ВВП (50 мес против 36 мес в группе сравнения). Однако ОВ в обеих группах статистически не отличалась [19].

В начале 1990-х годов с целью повышения эффективности химиотерапевтического лечения предложена концепция тандемной аутоТКСК, подразумевающая выполнение второй трансплантации в течение 6 мес после первой [20]. Результаты проведенных рандомизированных исследований эффективности тандемной трансплантации [8, 9,

21, 22] в эру химиотерапии не выявили достоверных различий в ОВ и БРВ, однако показано, что лучшими кандидатами для ее проведения являются пациенты без ПО и очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), а также те, у кого не достигнут ПО или ОХЧО после первой трансплантации.

Эффективности тандемной трансплантации в эру новых препаратов для лечения ММ посвящено несколько исследований.

Так, в многоцентровом исследовании III фазы (EMN02/NO95 ММ) сделано заключение о положительном влиянии на показатели ВВП тандемной аутоТКСК для пациентов с впервые выявленной ММ по сравнению с однократной аутоТКСК после индукции бортезомибсодержащими схемами [23].

В исследовании III фазы StaMINA выявлено, что тандемная аутоТКСК с последующей поддержкой леналидомидом сопоставима по эффективности с одной аутоТКСК с последующей поддержкой леналидомидом [24].

Повторная аутоТКСК при рецидиве ММ может рассматриваться как опция, однако эффективность ее определяется временем до рецидива. Так медиана ОВ в группе повторной аутоТКСК с БРВ более 18 мес составила 3 года, а в группе до 18 мес медиана – менее 6 мес соответственно [25].

В еще одном ретроспективном исследовании немецких авторов по оценке эффективности повторной аутоТКСК у пациентов с рецидивами ММ показано, что медиана ОВ и БРВ составила 14 и 52 мес соответственно. Единственным фактором, достоверно влияющим на показатели выживаемости, была длительность ответа более 12 мес после первой аутоТКСК [26].

Интересными также представляются результаты рандомизированного исследования по оценке эффективности повторной аутоТКСК у больных с рецидивом ММ, в нем сравнивалась эффективность повторной аутоТКСК с лечением циклофосфамидом у пациентов, которым ранее выполнена аутоТКСК и констатирован рецидив заболевания. В исследовании принимали участие пациенты старше 18 лет с показаниями к терапии в связи с развитием рецидива или прогрессирования заболевания как минимум 18 мес после первой аутоТКСК. В качестве первого этапа проводилась терапия по схеме бортезомиб/доксорубин/дексаметазон. При получении адекватного количества аутологичных периферических кроветворных стволовых клеток пациенты рандомизировались на две группы: группа повторной аутоТКСК ($n=89$) и группа лечения пероральным циклофосфамидом ($n=85$). При медиане наблюдения 31 мес медиана времени до прогрессирования в группе повторной аутоТКСК составила 19 мес, в группе циклофосфамида – 11 мес ($p<0,0001$). Нейтропения 3–4-й степени (76 и 13%) и тромбоцитопения (51 и 5%) достоверно чаще отмечались в группе повторной аутоТКСК. Медиана ОВ в группе второй аутоТКСК составила 67 мес против 52 мес в группе циклофосфамида. Результаты исследования позволяют считать, что аутоТКСК может рассматриваться как консолидация после повторной индукционной терапии рецидива [27].

Таким образом, ВДХ + аутоТКСК до настоящего времени остается терапевтической опцией у первичных пациентов с ММ как этап индукции ремиссии. Применение новых химиотерапевтических препаратов и методов (CAR-T-клеток) требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – изучить особенности использования ВХТ + аутоТКСК у больных ММ в рамках одного центра в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В период с 2006 по 2018 г. в Клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМИЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России выполнено 205 аутоТКСК, из которых 55 (26,8%) составили тандемные. Возраст больных – 31–72 года (медиана – 55 лет). Мужчины – 45% ($n=93$), женщины – 55% ($n=112$). Медиана наблюдения – 75 мес. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Особенность анализируемой группы пациентов – отсутствие информации о стадии по ISS более чем у 30% больных

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=205)
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=205)

Исследуемый параметр	Процент от общего числа больных	Абсолютное число больных
Возраст, лет	<60	52,7
	>60	47,3
Парапротеин	A	18,5
	G	62,9
	M	0,5
	B _j	15,7
	Другой	2,4
Стадия Durie–Salmon	I	2,9
	II	18,0
	III	79,1
ISS	I	26,8
	II	20,0
	III	22,9
	Нет информации	30,3
Лечение до ВХТ + аутоТКСК	С включением бортезомиба	98,5
	С включением леналидомида	18,0
	Лучевая терапия	2,9
Эффект лечения до ВХТ + аутоТКСК (IMWG, 2016)	Строгий ПО	1,9
	ПО	23,4
	ОХЧО	38,6
	Частичный ответ	27,4
	Минимальный ответ	1,9
	Стабилизация	3,9
	Прогрессирование	2,9
Режим кондиционирования	Мелфалан 200 мг/м ²	53,2
	Мелфалан 140 мг/м ²	34,2
	CBV	11,7
	Другое (бендамустин и т.п.)	0,9
Поддерживающая терапия	Проводилась	91,7
	Не проводилась	8,3

и наличие информации о системе R-ISS лишь у 9 (4,4%) больных, что может объясняться тем фактом, что система R-ISS внедрена в клиническую практику только в 2015 г. [28].

Выбор дозы мелфалана (200 или 140 мг/м²) основывался на предтрансплантационных характеристиках пациентов (возраст, общесоматический статус, тандемная аутоТКСК и т.д.). В качестве кондиционирования 24 (11,7%) пациентам использован протокол CBV (BCNU 300 мг/м² – Д-5, циклофосфамид 1500 мг/м² – Д-4-Д-1, этопозид 125 мг/м² 2 раза в день – Д-4-Д-1), чаще применяемый в лечении злокачественных лимфом. Данный факт обусловлен исключительно отсутствием мелфалана в Российской Федерации в 2014–2015 гг. по причине перерегистрации препарата.

Основным критерием, предполагавшим проведение ВХТ + аутоТКСК, была химиочувствительность заболевания, т.е. достижение как минимум частичного ответа по критериям IMWG (International Myeloma Working Group) [29]. Лишь только менее чем у 9% больных ВХТ + аутоТКСК выполнена при химиорефрактерном течении заболевания в качестве терапии «спасения».

Для оценки осложнений ВХТ + аутоТКСК использовалась шкала токсичности Национального института рака США (NCI CTCAE 4.03) [30].

Полученная в исследовании информация подвергалась обработке с помощью следующих статистических методов:

1. Описательная статистика (среднее, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение, доверительный интервал стандартного отклонения -95,0%, доверительный интервал стандартного отклонения +95,0%).

2. Оценка значимости различия долей в несвязанных и связанных выборках по t-критерию с использованием вспомо-

гательной переменной Фишера и, по необходимости (доля 0 или 100%), поправки Йетса; различие считалось достоверным при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

3. Анализ выживаемости выполнялся с помощью построения таблиц дожития и метода Каплана–Мейера.

Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Microsoft Office 2013) и Statistica 10 для Windows.

Результаты и обсуждение

Медиана времени до достижения уровня нейтрофилов $0,5 \times 10^9/л$ составила 6 дней (2–15), тромбоцитов $20 \times 10^9/л$ – 5 дней (1–18). Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) начинали применяться с Д+4, медиана применения составила 9 (0–24) дней. У 46 (22,4%) пациентов использован ПЭГ-Г-КСФ (липегфилграстим 6 мг однократно в Д+4). Характеристика осложнений представлена в табл. 2.

Лечение негематологической токсичности потребовалось 24 (11,7%) пациентам. При этом нефротоксичность II–IV степени зарегистрирована у 1 (0,5%) пациента, кардиотоксичность – 1 (0,5%), гепатотоксичность – 1 (0,5%) соответственно. Другие формы негематологической токсичности соответствовали I–II степени по NCI CTCAE 4.03. Медиана длительности госпитализации составила 21 (18–79) день. Случаев летальных исходов до Д+100 не было. Полученные данные по токсичности соответствовали данным международных исследований [3–5, 10, 11].

Проведены анализ ОВ и ВБП после ВХТ + аутоТКСК у 186 больных ММ, а также корреляционный анализ влияния

Таблица 2. Характеристики осложнений лечения (n=205)
Table 2. The characteristics of the treatment complications (n=205)

Показатель	Результат
Анемия 2-й степени по СТСАЕ 4.03, n (%)	97 (47,3)
Анемия 3-й степени по СТСАЕ 4.03, n (%)	30 (14,6)
Документированная инфекция, n (%)	40 (19,5)
Инвазивный микоз, n (%)	1 (0,5)
Нейтропеническая лихорадка, n (%)	98 (47,8)
Мукозит 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03, n (%)	10 (4,8)
Энтеропатия 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03, n (%)	16 (7,8)
Требующая лечения негематологическая токсичность, n (%)	24 (11,7)
Медиана времени применения антибиотиков, дни (интервал)	5 (0–21)
Медиана трансфузий тромбоконцентрата, число доз (интервал)	1 (0–7)
Медиана трансфузий эритроцитной взвеси, число доз (интервал)	0 (0–3)
Медиана длительности госпитализации, дни (интервал)	21 (14–65)
Смертность в течение 100 дней после ТКСК, n (%)	0 (0)

на ОВ и ВВП пола, возраста (до 60 лет и старше), опухолевого ответа на момент трансплантации и после ее выполнения, индукционной терапии, количества линий предтрансплантационного лечения, режима кондиционирования, поддерживающей терапии, tandemной аутоТКСК. Расчет ОВ и ВВП производился от даты выполнения аутоТКСК.

Результаты анализа ОВ показали, что 5-летняя ОВ после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ в общей группе пациентов составила 73%, а 5-летняя ВВП – 34% соответственно (рис. 1, 2).

На ОВ достоверно оказывал влияние возраст пациентов (рис. 3), однако значимых различий ВВП в группах >60 лет и <60 лет не было (рис. 4).

У больных моложе 60 лет 5-летняя ОВ после ВХТ + аутоТКСК составила 82%, старше 60 лет – 49% ($p=0,008$); см. рис. 3. У больных моложе 60 лет 5-летняя ВВП после ВХТ + аутоТКСК составила 38%, старше 60 лет – 24% ($p=0,13$); см. рис. 4.

На ВВП достоверно оказывал влияние вид трансплантации (рис. 5), однако значимых различий ОВ в группах одинарной или двойной (tandemной) трансплантации не зарегистрировано (рис. 6).

Полученные данные показали, что 5-летняя ВВП после трансплантации у больных ММ, которым проведена tandemная аутоТКСК, значимо выше (44%, $p=0,01$), чем у больных с одинарной аутоТКСК (26%); см. рис. 6. Интересным представляется также факт, что при сроках наблюдения более 5 лет влияние tandemной аутоТКСК на показатели ВВП исчезает.

Показатели ВВП после ВХТ + аутоТКСК значимо зависели от опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК (рис. 7). Однако показатель опухолевого ответа на терапию не имел прогностического значения на ОВ.

Полученные данные показали, что 5-летняя ВВП после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ с полным и строгим ПО после ВХТ + аутоТКСК составила 44%, а в группе с ОХЧО и менее – 34% соответственно ($p=0,04$); см. рис. 7.

Пол, опухолевый ответ на момент трансплантации и после ее выполнения, терапия препаратами новых нехимиотерапевтических групп, количество линий предтрансплантационного лечения, режим кондиционирования, поддерживающей терапии на показатели ОВ после трансплантации не оказывали значимого влияния. Схожая закономерность сохраняется и в отношении ВВП, за исключением показателя опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК, где получены статистически значимые изменения.

Рис. 1. ОВ после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186).
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with multiple myeloma (MM) after high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cells transplantation (HDCT + auto-PBPC transplantation) (n=186).

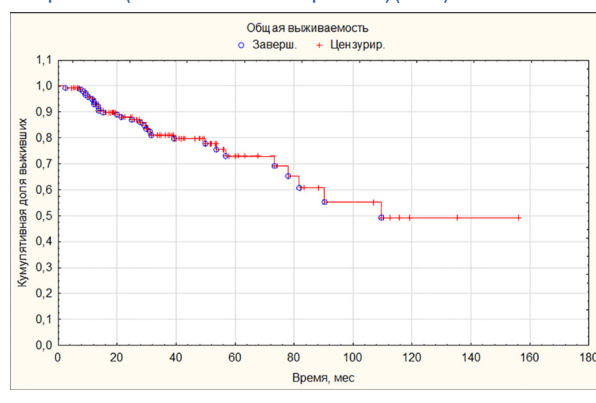
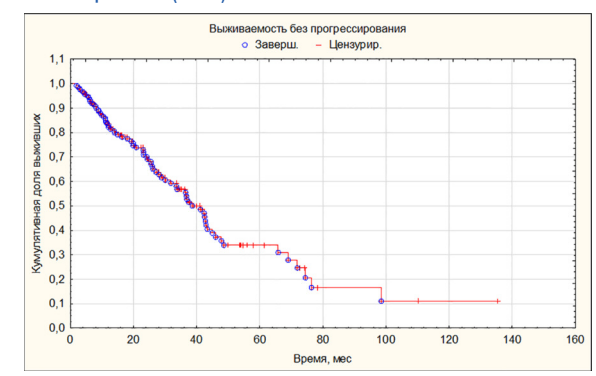


Рис. 2. ВВП после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186).
Fig. 2. Progression-free survival (PFS) of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation (n=186).



Заключение

Проведенный анализ ОВ и ВВП в рамках одного центра после ВХТ + аутоТКСК у 186 больных ММ показал, что 5-летняя ОВ после трансплантации составила 73%, а 5-летняя ВВП – 34%, что соответствует данным ряда международных исследований [3–5, 10, 11].

Показатели ОВ после ВХТ + аутоТКСК значимо зависели от возраста пациентов. У больных <60 лет 5-летняя ОВ после ВХТ + аутоТКСК составила 82%, >60 лет – 49% ($p=0,008$). Значимых различий в ВВП после ВХТ + аутоТКСК в зависимости от возраста не зарегистрировано. Достоверно показатели посттрансплантационной ВВП зависели от включения в план лечения проведения tandemной аутоТКСК. Так, 5-летняя ВВП у больных ММ, которым проведена tandemная аутоТКСК, составила 44%, а в группе с одинарным выполнением аутоТКСК – 26% ($p=0,01$). Значимых различий в ОВ после ВХТ + аутоТКСК в зависимости от включения в план лечения проведение tandemной аутоТКСК зарегистрировано не было. При этом после 5 лет наблюдения влияние tandemной аутоТКСК на показатели ОВ и ВВП нивелируется.

Из других анализируемых показателей ВВП после трансплантации определялась статусом опухолевого ответа после аутоТКСК. Пятилетняя ВВП у больных ММ с ПО и строгим ПО после ВХТ + аутоТКСК составила 44%, а в группе с ОХЧО и менее – 34% соответственно ($p=0,04$). Тем не менее ОВ не зависела от опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК.

Влияние пола, опухолевого ответа на момент трансплантации и после ее выполнения, использование препаратов новых фармакологических групп в индукции, количества линий предтрансплантационного лечения, режима кондиционирования, поддерживающей терапии на показатели ОВ после ВХТ + аутоТКСК не выявлено. Схожая закономерность сохраняется и в отношении ВВП, за исключением показателя опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК, где получены статистически значимые изменения.

Рис. 3. ОБ после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186) в зависимости от возраста.
Fig. 3. OS of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation according to age (n=186).

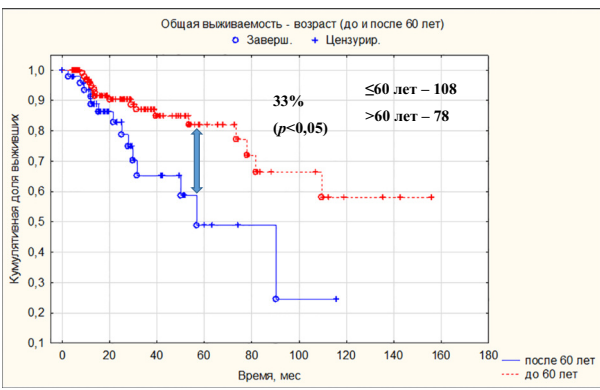


Рис. 4. ВБП после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186) в зависимости от возраста.
Fig. 4. PFS of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation according to age (n=186).

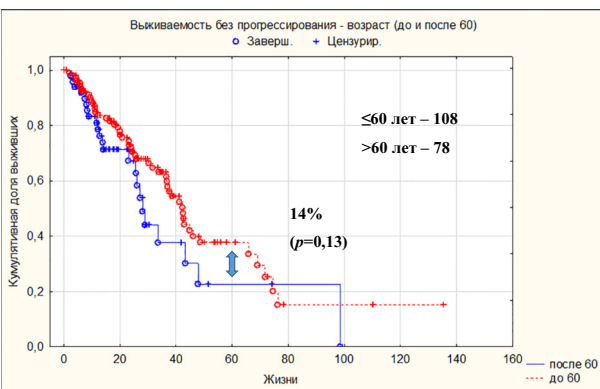
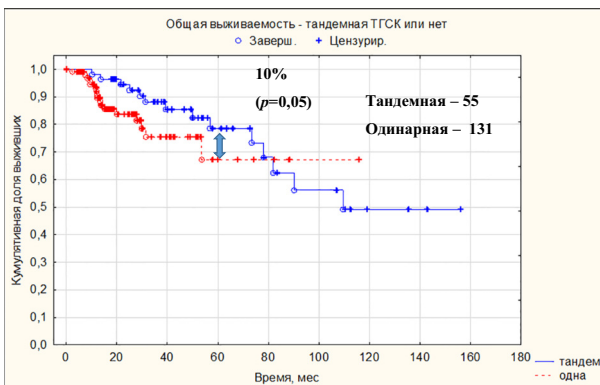


Рис. 5. ОБ после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186) в зависимости от вида трансплантации (одинарная, тандемная).
Fig. 5. OS of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation according to the type of transplantation (single or tandem) (n=186).



Примечание. ТКСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики ВХТ + аутоТКСК при ММ остается методом выбора как этап индукционной терапии у пациентов при достижении минимум частичного ответа по критериям IMWG. При этом не имеет значения, с помощью какого индукционного режима этот ответ достигнут и сколько линий предтрансплантационного лечения для этого потребовалось. При отборе кандидатов для выполнения трансплантации необходимо учитывать возраст пациентов, общесоматический статус и уровень коморбидности. Преимущество должно отдаваться пациентам моложе 60 лет, у которых данный метод лечения

Рис. 6. ВБП после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186) в зависимости от вида трансплантации (одинарная, тандемная).
Fig. 6. PFS of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation according to the type of transplantation (single or tandem) (n=186).

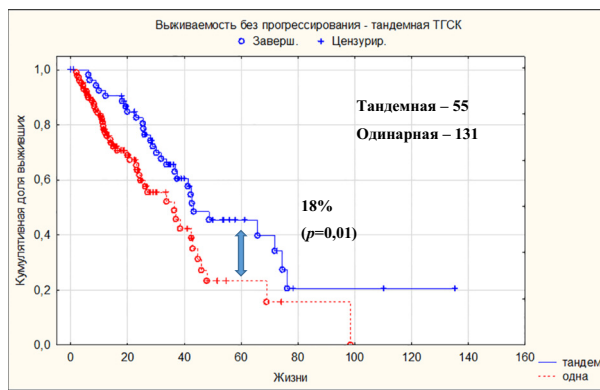
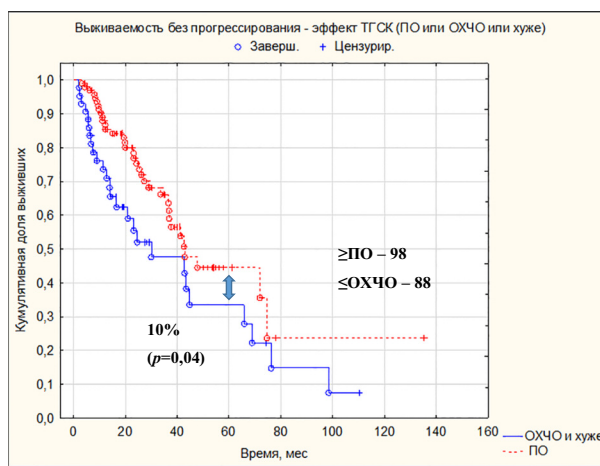


Рис. 7. ВБП после ВХТ + аутоТКСК у больных ММ (n=186) в зависимости от опухолевого ответа, регистрируемого после аутоТКСК.
Fig. 7. PFS of patients with MM after HDCT + auto-PBPC transplantation according to the tumor response rate recorded after auto-PBPC transplantation (n=186).



приводит к достоверному увеличению ОБ. Для пациентов старше 60 лет, особенно в эпоху появления препаратов новых поколений, решение о целесообразности выполнения ВХТ + аутоТКСК должно основываться на общесоматическом статусе пациента и тщательной оценке коморбидности [31]. Поддерживающая терапия леналидомидом является обязательной составляющей программы лечения ММ после трансплантации, позволяет снизить летальность, связанную с заболеванием, на 25% и увеличить медиану выживаемости на 2,4 года [32]. Однако длительность и выбор препарата в различных группах требуют дальнейшего уточнения. Более чем 10-летний анализ диагностики и лечения больных ММ из разных регионов России свидетельствует о значительном прогрессе в понимании места ВХТ + аутоТКСК в системе лечения больных ММ, что связано прежде всего с улучшением методической и образовательной составляющей реальной клинической практики [1]. Однако в реальной клинической практике мы сталкиваемся с тем, что у более чем 30% больных отсутствует информация о стадии по ISS, а стадирование по системе R-ISS проводится менее 5% пациентам с впервые выявленной ММ.

Использование Российских рекомендаций по диагностике и лечению ММ позволит более четко определить стратегию лечения отдельных групп пациентов с различными факторами риска и следовать мировым тенденциям в данном вопросе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М., 2018; с. 213–41.
[Mendelev L.P., Votyakova O.M., Rekhina I.G. Multiple myeloma Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. I.V.Poddubnaya, V.G.Savchenko. Moscow, 2018; p. 213–41 (in Russian).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. A.D.Caprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow: P.A.Herzen MNII – branch of the Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian).]
3. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)90739-0
4. Barlogie B, Hall R, Zander A et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67: 1298–301.
5. Barlogie B et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 869–72.
6. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *An Oncology* 2017; p. 1–11.
7. Reece DE. Management of multiple myeloma: The changing landscape. *Blood Rev* 2007; 21 (6): 301–14. DOI: 10.1016/j.blre.2007.07.0001
8. Cavo M, Tosi P, Zamagni E et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (17): 2434–41. DOI: 10.1200/jco.2006.10.2509.5
9. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349 (26): 2495–502. DOI: 10.1056/nejmoa0322290
10. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335 (2): 91–7. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204
11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1875–83. DOI: 10.1056/NEJMoa022340
12. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24 (6): 929–36. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5807
13. Bardos A et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114: 600–7.
14. Straka C et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 2016; 101: 1398–406.
15. Neukirchen J et al. Favourable outcome of elderly patients with multiple myeloma treated with tandem melphalan 100 high-dose therapy, autologous stem cell transplantation and novel agents – a single center experience. *Blood* 2016; 128: 3460.
16. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. Superior Complete Response Rate and Progression-Free Survival with Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Versus Thalidomide-Dexamethasone As Consolidation Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood* 2011; 118 (21): 1871. DOI: 10.1182/blood.V118.21.1871.1871
17. Ferman J, Ravaut P, Chevret S et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92 (9): 3131–6.
18. Palumbo A, Cavallo F, Gay et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *FN Engl J Med* 2014; 371 (10): 895–905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888
19. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376 (14): 1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
20. Barlogie B et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789–93.
21. Mai EK et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 2016; 173: 731–41.
22. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren C et al. Intensive Versus Double Intensive Therapy in Untreated Multiple Myeloma: Updated Analysis of the Randomized Phase III Study HOVON 24 MM. *Blood* 2004; 104 (11): 948. DOI: 10.1182/blood.V104.11.948.948
23. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016; 128 (22): 991. DOI: 10.1182/blood.V128.22.991.991
24. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7): 589–97. DOI: 10.1200/JCO.18.00685
25. Alvares CL, Davies FE, Horton C et al. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006; 91: 141–2.
26. Fenk R, Liese V, Neubauer F et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. 2011; 52 (8): 1455–62. DOI: 10.3109/10428194.2011.575967
27. Cook G, Williams C, Brown JM et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8): 874–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70245-1
28. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267
29. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): e328–e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
30. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
31. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125 (13): 2068–7.
32. McCarthy PL et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279–89.

Информация об авторах / Information about the authors

Мочкин Никита Евгеньевич – канд. мед. наук, доц., врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nickmed@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5622-0828

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7164-6595

Дубинина Юлия Николаевна – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Смирнова Елена Григорьевна – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1114-2592

Федоренко Денис Анатольевич – д-р мед. наук, врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Банникова Анна Евгеньевна – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3697-6876

Колесникова Дина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Богатырев Владимир Сергеевич – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Самойлова Анастасия Александровна – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3876-3869

Фаддеев Николай Михайлович – врач-гематолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Мельниченко Владимир Ярославович – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6728-6264

Nikita E. Mochkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center. E-mail: nickmed@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5622-0828

Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center. ORCID: 0000-0001-7164-6595

Julia N. Dubinina – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center

Elena G. Smirnova – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center. ORCID: 0000-0003-1114-2592

Denis A. Fedorenko – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center

Anna E. Bannikova – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center. ORCID: 0000-0003-3697-6876

Dina S. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center

Vladimir S. Bogatyrev – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center

Anastasia A. Samoylova – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center. ORCID: 0000-0002-3876-3869

Nikolay M. Faddееv – hematologist, Pirogov National Medical Surgical Center

Vladimir Ya. Melnichenko – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical Surgical Center. ORCID: 0000-0002-6728-6264

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020