

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

### Retrospective Survival Analysis of Multiple Myeloma Patients after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

*И.И. Кострома<sup>1</sup>, А.А. Жернякова<sup>1</sup>, И.М. Запreeва<sup>1</sup>, Ж.Ю. Сидорова<sup>1</sup>, Н.Ю. Семенова<sup>1</sup>, Е.В. Карягина<sup>2</sup>, Е.И. Степченкова<sup>3,4</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>1</sup>, А.В. Чечеткин<sup>1</sup>, С.В. Грицаев<sup>1</sup>*

*II Kostroma<sup>1</sup>, AA Zhernyakova<sup>1</sup>, IM Zapreeva<sup>1</sup>, ZhYu Sidorova<sup>1</sup>, NYu Semenova<sup>1</sup>, EV Karyagina<sup>2</sup>, EI Stepchenkova<sup>3,4</sup>, SS Bessmeltsev<sup>1</sup>, AV Chechetkin<sup>1</sup>, SV Gritsaev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>2</sup>Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

<sup>4</sup>ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>4</sup>NI Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — обязательный этап лечения больных с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), которым по возрасту и соматическому статусу может быть проведена высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК. Тем не менее вопрос о целесообразности выполнения двойной (тандемной) аутоТГСК остается нерешенным.

**Background.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an indispensable treatment stage in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) who are, based on age and health status, eligible for high-dose chemotherapy with subsequent auto-HSCT. However, the issue of double (tandem) auto-HSCT feasibility remains unresolved.

**Цель.** Сравнительный анализ общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных ММ после одной и двойной (тандемной) аутоТГСК в условиях реальной клинической практики.

**Aim.** To compare overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in MM patients after single and double (tandem) auto-HSCTs in clinical practice.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 83 пациентов с ММ, распределенных в две группы: с одной ( $n = 41$ ) и двойной ( $n = 42$ ) аутоТГСК. Медиана возраста больных в 1-й и 2-й группах составила 58 (диапазон 42–68 лет) и 54 года (диапазон 40–65 лет) соответственно. Больных в возрасте 60 лет и старше было 16 (39 %) и 11 (26,2 %) в этих группах соответственно. Точкой отсчета при построении кривых выживаемости была дата выполнения первой (в группе 1) и повторной (в группе 2) аутоТГСК. Законченным событием при расчете ВБП была дата констатации прогрессирования или рецидива заболевания, включая биохимический в случае начала специфического лечения.

**Materials & Methods.** Retrospective analysis enrolled 83 MM patients divided into two groups: with single ( $n = 41$ ) and double ( $n = 42$ ) auto-HSCTs. Median age in groups 1 and 2 was 58 years (range 42–68) and 54 years (range 40–65), respectively. In these groups there were 16 (39 %) and 11 (26.2 %) patients  $\geq 60$  years old. The reference point of survival curve was the date of first (in group 1) and 2nd (in group 2) auto-HSCTs. In PFS assessment, completed event was the date of disease progression or relapse detection, including the biochemical one in case of specific therapy onset.

**Результаты.** Общее число больных с очень хорошим частичным ответом и выше перед выполнением аутоТГСК в 1-й группе было 23 (56,1 %), во 2-й группе перед выполнением повторной аутоТГСК — 30 (71,4 %). Режим кондиционирования Mel200 использовался у 53,7 %

**Results.** Total number of patients with  $\geq$  very good partial response before receiving auto-HSCT in group 1 was 23 (56.1 %), and in group 2 before receiving 2nd auto-HSCT it was 30 (71.4 %). Mel200 conditioning was administered to 53.7 % of patients in group 1. In group 2 this conditioning regimen was a priority in performing first auto-HSCT (83.3 % of patients) and was more rarely used in case of repeated transplantation (40.5 %). With median follow-up of 11 and 40.5 months in groups 1 and 2 no significant differences were identified either in median PFS (21 and 40 months;  $p = 0.154$ )

больных 1-й группы. Во 2-й группе данный режим был приоритетным при проведении первой аутоТГСК (83,3 % больных) и реже назначался при повторной трансплантации (40,5 %). При медиане наблюдения 11 и 40,5 мес. в 1-й и 2-й группах не выявлено значимого различия в медиане ВБП (21 и 40 мес.;  $p = 0,154$ ) и ОВ (медиана не достигнута в обеих группах;  $p = 0,882$ ). Не обнаружено различий между группами по времени до развития рецидивов/прогрессирования заболевания и частоте ранних рецидивов.

**Заключение.** Дополнительного противоопухолевого эффекта повторной аутоТГСК не выявлено. Возможные причины — отсутствие информации о хромосомных aberrациях в дебюте заболевания у основной части пациентов и немногочисленный состав групп. Тем не менее принято решение ограничить число тандемных аутоТГСК, оставляя повторную трансплантацию преимущественно на случаи поздних рецидивов/прогрессирования. Иницированы исследования по поиску предикторов, связанных с улучшением выживаемости больных ММ при проведении повторной (тандемной) аутоТГСК.

**Ключевые слова:** множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, одна аутоТГСК, двойная (тандемная) аутоТГСК, выживаемость.

**Получено:** 15 июля 2020 г.

**Принято в печать:** 20 ноября 2020 г.

*Для переписки:* Иван Иванович Кострома, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)784-82-82; e-mail: obex@rambler.ru

*Для цитирования:* Кострома И.И., Жернякова А.А., Запreeва И.М. и др. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):73–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-73-79

or in median OS (not reached in both groups;  $p = 0.882$ ). No differences between groups with respect to the time before relapse/progression or early relapse rate were observed.

**Conclusion.** Repeated auto-HSCT showed no additional antitumor effect. It can be accounted for by the lack of data on chromosome aberrations at the disease onset in most patients and by a small number of patients in the groups. Nevertheless, it was decided to limit the number of tandem auto-HSCTs and to perform 2nd transplantation mostly in case of late relapse/progression. New studies were initiated which will focus on the search of predictors associated with survival improvement in MM patients while performing double (tandem) auto-HSCTs.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, single auto-HSCT, double (tandem) auto-HSCTs, survival.

**Received:** July 15, 2020

**Accepted:** November 20, 2020

*For correspondence:* Ivan Ivanovich Kostroma, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(921)784-82-82; e-mail: obex@rambler.ru

*For citation:* Kostroma II, Zhernyakova AA, Zapreeva IM, et al. Retrospective Survival Analysis of Multiple Myeloma Patients after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2021;14(1):73–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-73-79

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — стандартная опция в алгоритме лечения больных множественной миеломой (ММ) [1–4]. Выполняемая преимущественно в первой линии лечения как промежуточный этап между индукционной и поддерживающей терапией, аутоТГСК позволяет решить несколько задач, важнейшие из которых — улучшение качества ответа и увеличение длительности периода без прогрессирования заболевания [5–8]. Не исключено, что значимое подавление патологического клона и, возможно, субклонов под действием высокодозной химиотерапии предупреждает формирование резистентности миеломных клеток к используемым в настоящее время лекарственным препаратам, следствием чего является улучшение общей выживаемости, зафиксированное в ряде исследований [1, 2]. Принципиальная роль аутоТГСК подчеркивается

и фактом обязательного прогнозирования ее выполнения в случаях с вновь выявленной ММ, т. к. на этом базируется дальнейшая стратификация больных на две большие группы, позволяющая в конечном итоге индивидуализировать состав и интенсивность лечебного пособия [1, 2, 4, 9, 10].

Отмечая активное использование аутоТГСК в течение последних 30 лет, следует констатировать тот факт, что многие вопросы, связанные с ее проведением у больных ММ, до сих пор остаются нерешенными. Это и сроки выполнения аутоТГСК (в первой линии после достижения одного из вариантов положительного ответа или при развитии рецидивов), и интенсивность режима кондиционирования (монотерапия мелфаланом или его комбинация с другими лекарственными препаратами), характер (консолидирующие курсы с последующей поддерживающей терапией или только поддерживающая терапия) и длительность (в течение фиксированного времени или до прогрессирования) лечения в посттрансплантационный период. Нет окончательных рекомендаций по

оптимальному числу выполняемых трансплантаций: одна или двойная (тандемная) аутоТГСК. Открытой остается проблема выбора консолидирующего курса после аутоТГСК: повторная трансплантация, т. е. дополнительное введение высокодозного мелфалана, или курсы с использованием лечебного потенциала комбинации противомиеломных препаратов [9–11].

**Цель исследования** — проанализировать и сравнить общую (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных ММ после одной и двойной аутоТГСК, выполненных вне рамок исследований, т. е. в условиях реальной клинической практики. Предполагается, что полученные результаты послужат основанием для формулирования новых научных задач и базой для внесения поправок в существующий протокол выполнения аутоТГСК в Республиканском центре трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели выполнен ретроспективный анализ данных 83 больных ММ, которым аутоТГСК проводилась с 2010 по 2019 г.

По числу проведенных аутоТГСК больные были распределены в две группы. В первую включен 41 больной, которому выполнена одна трансплантация. Вторая группа была сформирована из 42 больных с двойной аутоТГСК. Основная часть одной трансплантации ( $n = 32$ ; 75,6 %) была выполнена в

2017–2019 гг. Напротив, двойная трансплантация в этот период была проведена только 8 (19 %) больным.

Для анализа из электронной базы данных были отобраны истории болезни пациентов с известными результатами контрольных обследований, выполненных не ранее чем через 3 мес. после аутоТГСК (повторной в случае двойной трансплантации), т. е. на момент оценки статуса болезни и назначения поддерживающей терапии.

Точкой отсчета для построения кривых Каплана—Мейера стала дата выполнения аутоТГСК. При двойной трансплантации это была дата второй аутоТГСК. Законченными событиями при построении кривой ВБП были даты констатации прогрессирования или рецидива заболевания, включая биохимический в случае назначения специфической терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана возраста больных в 1-й и 2-й группах составила 58 (диапазон 42–68 лет) и 54 года (диапазон 40–65 лет) соответственно. Больных в возрасте 60 лет и старше было 16 (39 %) и 11 (26,2 %) в этих группах соответственно.

В группе с двойной трансплантацией 36 (85,7 %) были тандемные.

Перед началом режима кондиционирования в группе с одной аутоТГСК полный (ПО), очень хо-

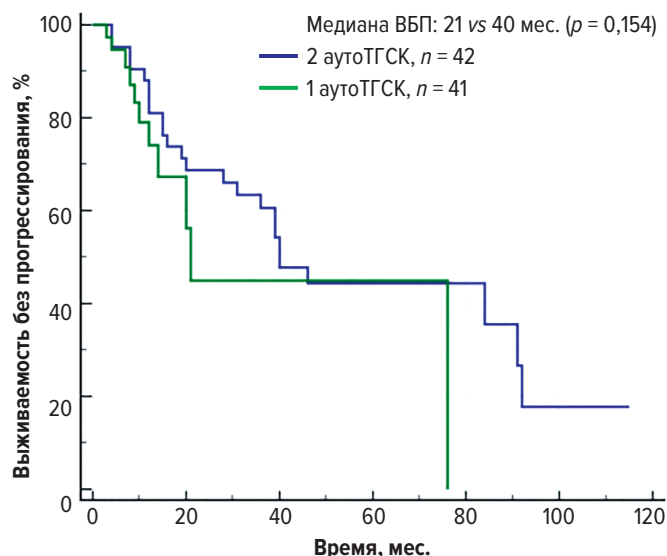
**Таблица 1.** Клиническая характеристика и результаты обработки данных больных ММ в группах с одной и двойной аутоТГСК

Показатель	аутоТГСК		Результаты статистической обработки данных
	Одна	Двойная	
Число больных, $n$	41	42	
Мужской пол, $n$ (%)	19 (46,3)	12 (28,6)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	58 (42–68)	54 (40–65)	
Больные $\geq 60$ лет, $n$ (%)	16 (39,0)	11 (26,2)	
Вариант ответа, $n$ (%)*			
ПО	12 (29,3)	24 (57,1)	$p = 0,015$
охЧО	11 (26,8)	6 (14,2)	
ПО + охЧО	23 (56,1)	30 (71,4)	
ЧО	17 (41,5)	12 (28,6)	
СЗ	1 (2,4)	—	
Режим кондиционирования			
Mel200	22	30 (73,2 %)	17 40 (95,2 %)
Mel140	8		23 $p = 0,001$
Mel + тиотепа	5		2
Mel + карфилзомиб	6		—
Медиана (диапазон) времени наблюдения, мес.**	11 (3–101)	40,5 (4–115)	$p < 0,001$
Больные с прогрессированием или рецидивами, $n$ (%)	11 (26,8)	24 (57,1)	$p = 0,007$
Медиана (диапазон) развития, мес.	10 (4–68)	19,5 (4–87)	
Раннее прогрессирование/рецидив, $n$ (%)	6 (14,6)	8 (19,0)	
Медиана ВБП, мес.	21	40	ОШ 1,9; 95% ДИ 0,8–4,5; $p = 0,154$
Медиана ОВ, мес.	Не достигнута	Не достигнута	ОШ 1,1; 95% ДИ 0,3–3,9; $p = 0,882$

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; Mel — мелфалан; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; охЧО — очень хороший частичный ответ; ОШ — отношение шансов; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

\* Для 2-й группы представлены варианты ответа перед повторной аутоТГСК.

\*\* Во 2-й группе точкой отсчета выбрана дата выполнения повторной аутоТГСК.



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования больных ММ в группах с одной и двойной аутоТГСК  
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

**Fig. 1.** Progression-free survival of MM patients with single and double auto-HSCT  
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation;  
ВБП — progression-free survival.

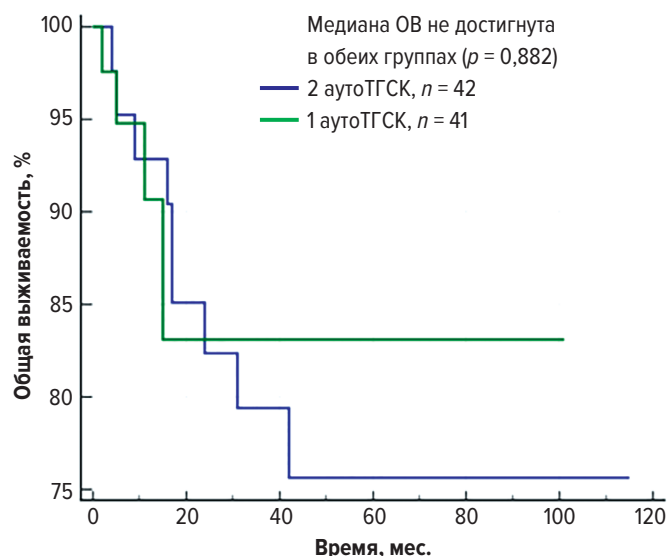
роший частичный (охЧО) и частичный ответы (ЧО) были констатированы у 12 (29,3 %), 11 (26,8 %) и 17 (41,5 %) больных соответственно. Еще у 1 (2,4 %) пациента статус болезни расценен как стабилизация. Совокупное число больных с охЧО и ПО составило 23 (56,1 %).

В группе с двойной аутоТГСК перед первой трансплантацией установлены следующие варианты ответа: ПО у 20 (47,6 %), охЧО у 3 (7,1 %) и ЧО у 19 (45,2 %) больных. Перед повторной трансплантацией соотношение вариантов ответа на лечение изменилось в связи с улучшением качества ответа у 9 больных: ПО у 24 (57,1 %), охЧО у 6 (14,2 %) и ЧО у 12 (28,6 %). Таким образом, если суммарное число пациентов с охЧО и ПО перед первой трансплантацией было 23 (56,1 %), то перед повторной — 30 (71,4 %).

В качестве режима кондиционирования в 1-й группе наиболее часто использовалась схема Mel200 — у 22 (53,7 %) больных. Другие схемы, а именно Mel140, мелфалан + карфилзомиб и мелфалан + тиотепа, назначались 8, 6 и 5 больным соответственно.

Во 2-й группе монорежим мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> также был приоритетным при проведении первой аутоТГСК: его получили 35 (83,3 %) больных. Остальным назначали мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 5$ ) или комбинацию мелфалана с тиотепой ( $n = 2$ ). При выполнении последующей трансплантации наиболее часто использовалась схема Mel140, которая была назначена 23 (54,8 %) пациентам. Схемы Mel200 и мелфалан + тиотепа применялись у 17 и 2 больных соответственно.

Медиана времени наблюдения за больными была статистически значимо больше в случаях с двойной аутоТГСК: 40,5 (диапазон 4–115 мес.) vs 11 мес. (диапазон 3–101 мес.) в группе с одной трансплантацией



**Рис. 2.** Общая выживаемость больных ММ в группах с одной и двойной аутоТГСК  
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

**Fig. 2.** Overall survival of MM patients with single and double auto-HSCT  
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation;  
ОВ — overall survival.

( $p < 0,001$ ). Данный факт вполне объясним преимущественным выполнением двойной трансплантации в более ранний временной период.

За время наблюдения прогрессирование/рецидивы заболевания имели место у 11 (26,8 %) из 41 больного в 1-й группе и у 24 (57,1 %) из 42 больных во 2-й группе (отношение шансов [ОШ] 3,6; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,5–9,2;  $p = 0,007$ ).

Медиана времени до развития рецидивов/прогрессирования ММ составила 10 (диапазон 4–68 мес.) и 19,5 мес. (диапазон 4–87 мес.) соответственно.

Эпизоды ранних рецидивов/прогрессирования, т. е. имевших место в течение 12 мес. после аутоТГСК, зарегистрированы у 6 (14,6 %) и 8 (19 %) больных соответственно в группах с одной и двойной трансплантацией; различие было статистически незначимым.

Медиана ВБП в группах с одной и двойной аутоТГСК составила 21 и 40 мес. соответственно. Различие было статистически незначимым (ОШ 1,9; 95% ДИ 0,8–4,5;  $p = 0,154$ ) (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп, различие также не было статистически значимым (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,3–3,9;  $p = 0,882$ ) (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения больных ММ подразумевает в первую очередь улучшение качества ответа с возможным достижением отрицательного статуса минимальной остаточной болезни. Это, в свою очередь, способствует удлинению периода до прогрессирования заболевания, что особенно важно в случае обнаружения прогностически неблагоприятных молекулярно-генетических aberrаций [12, 13]. Другим

критерием эффективности является улучшение ОВ, в основе которой лежит, с одной стороны, чувствительность опухолевых плазматических клеток к лекарственным препаратам, назначаемым при прогрессировании ММ, а с другой — приемлемый профиль токсичности лечебного пособия с минимальным риском летального исхода вне рецидива.

Предупреждение развития рецидива достигается разными способами. Один из них — внутривенное введение мелфалана в высоких дозах (140–200 мг/м<sup>2</sup>). Последующее вливание собственных, предварительно заготовленных и криоконсервированных, гемопоэтических стволовых клеток большого для предупреждения длительного периода постцитостатической цитопении определило название данного метода, а именно аутоТГСК. Предполагается, что двукратное введение мелфалана с небольшим межкурсовым интервалом (до 6 мес.) способно значимо улучшить выживаемость больных ММ по сравнению с одной аутоТГСК. Тем не менее опубликованные данные, в частности результаты проспективных рандомизированных исследований EMN02/H095 ММ [14, 15] и BMT CTN 0702 – StaMINA [16, 17], в силу своей противоречивости не вносят ясности в вопрос о превосходстве двойной над одной аутоТГСК.

В исследовании EMN02/H095 пациентов с впервые выявленной ММ после 3–4 индукционных курсов по схеме VCD рандомизировали в три группы по виду дальнейшего лечения: консолидация 4 курсами VMP, одна или двойная аутоТГСК. В последующем всем больным назначалась поддерживающая терапия леналидомидом до прогрессирования или развития непереносимости препарата. При медиане наблюдения 36 (одна трансплантация) и 39 мес. (двойная трансплантация) достигалось снижение риска прогрессирования или смерти на 30 % при выполнении двойной аутоТГСК. Клиническое преимущество двойной трансплантации в улучшении ВБП было подтверждено у больных в возрасте старше 55 лет ( $p = 0,033$ ), со II и III стадиями по шкале R-ISS ( $p = 0,034$ ) и неблагоприятными хромосомными aberrациями, включая  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $del(17p)$ ,  $amp(1q)$  и  $del(1p)$  ( $p = 0,059$ ). Одновременно отмечалось улучшение 3-летней ОВ: 89 vs 82 % при одной трансплантации (отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,31–0,86;  $p = 0,011$ ). Это же относилось к больным со II–III стадией по шкале R-ISS ( $p = 0,013$ ) и указанными выше неблагоприятными хромосомными aberrациями ( $p = 0,042$ ) [14, 15].

В последующем совместному анализу были подвезены результаты 3 исследований, в которых до и после одной или двойной аутоТГСК, а также в качестве поддерживающей терапии использовался бортезомиб [18]. При медиане наблюдения 117 мес. выполнение двойной аутоТГСК сопровождалось статистически значимым улучшением ВБП и ОВ: 47 vs 38 мес. ( $p = 0,0008$ ) и 58 vs 47 мес. ( $p = 0,0002$ ) соответственно. Данный результат не зависел от характера цитогенетических нарушений. Вместе с тем по результатам многофакторного анализа в состав самостоятельных положительных предикторов наряду с двойной аутоТГСК, количеством тромбоцитов более  $150 \times 10^9/л$  и I–II стадией по шкале R-ISS вошли отсутствие  $t(4;14)$  и/или  $del(17p)$  и достижение ПО на любом этапе ле-

чения. Сделано заключение о преимуществе двойной аутоТГСК в улучшении выживаемости больных с впервые выявленной ММ.

Напротив, Е.А. Stadtmauer и соавт. [16, 17] не обнаружили различий в выживаемости в зависимости от числа проведенных трансплантаций. В исследование включались пациенты с симптоматической ММ в возрасте 70 лет и моложе, которым в срок от 2 до 12 мес. после диагностики заболевания было проведено не менее двух индукционных курсов (разного состава) и у которых не было прогрессирования. После выполнения аутоТГСК больные распределялись в одну из следующих трех групп: 1) с повторной аутоТГСК и поддерживающей терапией; 2) с 4 консолидирующими курсами RVD и поддерживающей терапией; 3) с только поддерживающей терапией леналидомидом. ВБП в течение 39 мес. в трех группах составила 58,5, 57,8 и 53,9 % соответственно, ОВ — 81,8, 85,4 и 83,7 % соответственно.

Несмотря на взаимоисключающий характер результатов, очевидность которых объяснима различием в дизайне исследований, двойная трансплантация признана как возможная лечебная опция для больных с впервые диагностированной ММ с признаками неблагоприятного прогноза [9, 19, 20].

Собственные данные, которые отражают прежде всего разные подходы к интенсивности консолидирующего этапа в разные временные периоды, не позволяют сделать однозначных заключений. Это обусловлено особенностями проведенного исследования, включая отсутствие рандомизации, недоступность информации о хромосомных aberrациях в большинстве случаев, разнообразие схем и длительность предшествующей аутоТГСК индукционной терапии. Вместе с тем анализ отдельных показателей дает основание сформулировать ряд положений.

Прежде всего следует отметить тот факт, что в группе с двойной аутоТГСК улучшение качества ответа после первой трансплантации было зафиксировано у небольшого числа больных — у 9 из 42, что составило 21,4 %. Тем не менее отмечалось значимо большее число пациентов с охЧО и выше перед выполнением повторной аутоТГСК, нежели больных с таким же вариантом ответа в группе с одной трансплантацией.

Другая, обращающая на себя внимание, находка — большая частота рецидивов/прогрессирования в группе с двойной аутоТГСК. Очевидная причина — различие в длительности периода посттрансплантационного наблюдения, которая была значимо короче у больных с одной аутоТГСК.

Совокупность данных, включая отсутствие улучшения ВБП, несмотря на большее число больных с охЧО и выше перед проведением повторной аутоТГСК, одинаковую частоту ранних рецидивов/прогрессирования и практически идентичную медиану времени до развития рецидивов/прогрессирования в сравниваемых группах, позволяет предположить отсутствие дополнительного противоопухолевого эффекта, ожидаемого от повторной трансплантации. Обусловлено ли это преимущественным включением во 2-ю группу больных с крайне неблагоприятными хромосомными aberrациями, неизвестно по причине крайне редкого выполнения цитогенетических исследований в дебюте заболевания.

Вместе с тем не исключено, что снижение терапевтического потенциала повторной аутоТГСК могло быть следствием редукции интенсивности режима кондиционирования, т. к. схема Mel140 была назначена 40 (95,2 %) из 42 больных при выполнении второй трансплантации. Необходимо также учитывать и небольшой численный состав групп, что могло стать причиной отсутствия статистически значимых различий в показателях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка результатов проведенного исследования дает основание сделать заключение о необходимости обоснованного выполнения тандемной аутоТГСК в каждом конкретном случае. Основанием для этого служит, в частности, достаточно высокая частота ранних рецидивов/прогрессирования заболевания (19 %), что не исключает вероятности повреждающего воздействия мелфалана в высоких дозах на клетки гемопоэтической ниши и/или геном миеломных клеток при повторном его назначении. Таким образом, несомненную актуальность приобретает поиск предикторов, связанных с улучшением выживаемости при выполнении тандемной аутоТГСК. Частным примером может служить сообщение J. Vloska и соавт. [21], которые по результатам ретроспективного анализа данных 978 больных с впервые выявленной ММ продемонстрировали увеличение показателей ВБП только в случае улучшения качества ответа после первой трансплантации. Объяснение — сохранение чувствительности миеломных клеток к мелфалану.

Учитывая немногочисленность подобных работ, запланировано два исследования. В первом будет сделана попытка оценить сопряженность генетической и эпигенетической ролей гена MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы), участвующего в процессе репарации ДНК, с характером ответа больных ММ на мелфалан в высоких дозах. По результатам второго исследования, в котором будет оценен статус патологического гемопоэза в процессе противоопухолевого лечения, предполагается увязать низкую эффективность высокодозной химиотерапии с клональной эволюцией, обусловленной геномной нестабильностью клеток ММ. Для этого важно проследить за изменениями генома клеток ММ в дебюте заболевания и на разных этапах лечения с применением генотоксических препаратов. Результаты таких исследований позволят выделить группы пациентов, у которых применение аутоТГСК и предшествующей высокодозной химиотерапии может повышать нестабильность генома отдельных клонов остаточной ММ и способствовать переходу заболевания в агрессивную, устойчивую к лечению форму.

Использование новых лекарственных средств на разных этапах лечения больных с впервые диагностированной ММ, включая длительное назначение леналидомида в качестве поддерживающей терапии [22–24], позволяет, по нашему мнению, зарезервировать для повторной аутоТГСК место в качестве терапии «спасения» в случае рецидива/прогресси-

рования заболевания не ранее чем через 18 мес. от даты проведения первой трансплантации [25–27]. Таким образом, опираясь на современные рекомендации и результаты исследования J. Vloska и соавт. [21], принято решение ограничить число тандемных аутоТГСК, отдавая предпочтение консолидирующим курсам с включением карфилзомиба (схема KRd) или даратумумаба (схема DRd) перед переводом больных на поддерживающую терапию леналидомидом.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 20-15-00081.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** С.В. Грицаев, И.И. Кострома.  
**Сбор и обработка данных:** И.И. Кострома, А.А. Жернякова, Ж.Ю. Сидорова.  
**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.  
**Подготовка рукописи:** И.И. Кострома, С.В. Грицаев, Ж.Ю. Сидорова, Е.И. Степченкова.  
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.  
**Административная поддержка:** С.С. Бессмельцев, А.В. Четчин, С.В. Грицаев.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.  
[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 p. (In Russ)]
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;6(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24.  
[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;6(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24. (In Russ)]
3. Soekojo CY, Kumar S. Stem-cell transplantation in multiple myeloma: how far have we come? Ther Adv Hematol. 2019;10:1–16. doi: 10.1177/2040620719888111.
4. Moreau P, Attal M. All transplantation-eligible patients with myeloma should receive ASCT in first response. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):250–4. doi: 10.1182/asheducation-2014.1250.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroup Français du Myeloma. N Engl J Med. 1996;335(2):91–7. doi: 10.1056/NEJM199607133350204.
6. Child J, 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.
7. 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.
8. Suzuki K. Latest treatment strategies aiming for a cure in transplant-eligible multiple myeloma patients: how I cure younger MM patients with lower cost. Int J Hematol. 2020;111(4):512–8. doi: 10.1007/s12185-020-02841-w.
9. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(4):44. doi: 10.1038/s41408-019-0205-9.

- 10.** Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and risk adapted therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):353–67. doi: 10.1038/s41409-018-0264-8.
- 11.** Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar S. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood.* 2019;133(7):652–9. doi: 10.1182/blood-2018-08-825349.
- 12.** Kunacheewa C, Lee HC, Patel K, et al. Minimal residual disease negativity does not overcome poor prognosis in the high-risk multiple myeloma: a single-center study. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2020;20(5):e221–e238. doi: 10.1016/j.clml.2020.01.001.
- 13.** Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, et al. Impact of post-transplant response and minimal residual disease on survival in myeloma with high-risk cytogenetics. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(4):598–605. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.01.076.
- 14.** Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondi 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(Suppl 1):991. doi: 10.1182/blood.V128.22.991.991.
- 15.** Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):401. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.401.401.
- 16.** Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autoHCT with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). *Blood.* 2016;128(22):LBA-1. doi: 10.1182/blood.V128.22.LBA-1.LBA-1.
- 17.** 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.
- 18.** Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Double vs single autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up (10-years) analysis of randomized phase 3 studies. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):124. doi: 10.1182/blood-2018-99-112899.
- 19.** Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E, et al. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev.* 2020;82:101929. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101929.
- 20.** Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- 21.** Blocka J, Hielscher T, Goldschmidt H, Hillengass J. Response improvement rather than response status after first autologous stem cell transplantation is a significant prognostic factor for survival benefit from tandem compared with single transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1280–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.006.
- 22.** Goldschmidt H, Mai EK, Durig J, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia.* 2020;34(7):1853–65. doi: 10.1038/s41375-020-0724-1.
- 23.** Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020;10(2):17. doi: 10.1038/s41408-020-0273-x.
- 24.** McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279–89. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
- 25.** Gonsalves WI, Kansagra A. Second autologous hematopoietic cell transplant as salvage therapy for relapsed multiple myeloma: a global treatment option for eligible patients. *Acta Haematol.* 2018;139(1):45–6. doi: 10.1159/000486272.
- 26.** Muta T, Miyamoto T, Kamimura T, et al. Significance of salvage autologous stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma: A nationwide retrospective study in Japan. *Acta Haematol.* 2018;139(1):35–44. doi: 10.1159/000484652.
- 27.** Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(7):e340–e351. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30049-7.

