

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой

М.В. Фирсова✉, Л.П. Менделеева, Е.Н. Паровичникова, М.В. Соловьев, Л.А. Кузьмина, Н.В. Рисинская, Т.В. Абрамова, И.В. Гальцева, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от родственного идентичного по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens – HLA) донора больным с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. С 2013 по 2018 г. в исследование включены 8 пациентов (6 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 27 до 55 лет (медиана 39 лет) с ММ, которым выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора (7 больным – после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в 1 случае – без предшествующей ауто-ТГСК). Всем больным потребовалось 2 и более линий индукционной терапии, при этом достигнутый противоопухолевый эффект оказался нестойким. Перед алло-ТГСК полная и очень хорошая частичная ремиссия определялись в единичных случаях, у 4 больных ответ расценен как частичная ремиссия, стабилизация – в 1 наблюдении, прогрессия – у 1 пациента. Предтрансплантационное кондиционирование всем больным проведено в режиме пониженной интенсивности (флударабин 30 мг/м² × 6 сут + бусульфан 4 мг/кг × 2 сут). Иммуносупрессивная терапия включала введение антигитомоцитарного глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида.

Результаты. Тяжелая форма острой реакции «трансплантат против хозяина» (3–4-й степени) фиксировалась в 3 (37,5%) наблюдениях, привела к летальному исходу в 1 случае. Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных, полная ремиссия у них сохраняется в течение 29–86 мес после алло-ТГСК. Специфическая терапия этим больным не проводится. Семилетняя выживаемость без прогрессии составила 75%, 7-летняя общая выживаемость – 84% при медиане наблюдения 65 мес. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 12,5%.

Заключение. Алло-ТГСК рассматривается в качестве альтернативного метода терапии молодых больных с агрессивным течением ММ. Выполнение алло-ТГСК при ММ в ряде случаев приводит к реализации длительного иммунологического контроля над опухолью.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н., Соловьев М.В., Кузьмина Л.А., Рисинская Н.В., Абрамова Т.В., Гальцева И.В., Савченко В.Г. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 778–784. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фирсова Майя Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. Тел.: +7(495)612-31-92; e-mail: firs-maia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Соловьев Максим Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Рисинская Наталья Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-2957-1619

Абрамова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, врач КЛД лаб. кардиологии. ORCID: 0000-0003-3163-4930

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

✉ **Maiia V. Firsova.** E-mail: firs-maia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Larisa P. Mendeleeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Maksim V. Solovlev. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Larisa A. Kuzmina. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Natalia V. Risinskaya. ORCID: 0000-0003-2957-1619

Tatiana V. Abramova. ORCID: 0000-0003-3163-4930

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Maiia V. Firsova[✉], Larisa P. Mendeleeva, Elena N. Parovichnikova, Maksim V. Solovev, Larisa A. Kuzmina, Natalia V. Risinskaya, Tatiana V. Abramova, Irina V. Galtseva, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the effectiveness of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from a related HLA-identical donor in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. From 2013 to 2018, the study included 8 patients (6 men, 2 women) aged from 27 to 55 years (median 39 years) with MM who underwent allo-HSCT from a related HLA-identical donor (7 patients – after auto-HSCT, in 1 case – without previous auto-transplantation). All patients required 2 or more lines of induction therapy, while the achieved antitumor effect was unstable. Before allo-HSCT, complete and very good partial remission was determined in isolated cases, in 4 patients the response was regarded as partial remission, stabilization – in 1 observation, progression – in 1 patient. All patients underwent reduced intensity conditioning (fludarabine 30 mg/m² × 6 days + busulfan 4 mg/kg × 2 days). Immunosuppressive therapy included the administration of antithymocyte globulin and post-transplant cyclophosphamide.

Results. Severe acute GVHD (grade 3–4) was observed in 3 (37.5%) cases, which resulted in death in 1 case. A stable antitumor response was achieved in 5 (62.5%) patients, complete remission lasts for 29–86 months after allo-HSCT. Specific therapy for these patients is not carried out. The 7-year progression-free survival rate was 75%, the 7-year overall survival rate was 84%, with a median follow-up of 65 months. The transplant-related mortality was 12.5%.

Conclusion. Allo-HSCT is considered as an alternative method of therapy for young patients with aggressive MM. Allo-HSCT in MM in some cases leads to long-term immunological control of the tumor.

Keywords: multiple myeloma, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, autologous hematopoietic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning, graft versus host disease

For citation: Firsova MV, Mendeleeva LP, Parovichnikova EN, Solovev MV, Kuzmina LA, Risinskaya NV, Abramova TV, Galtseva IV, Savchenko VG. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 778–784. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929

Введение

Гематология сегодня – активно развивающаяся отрасль медицины; углубленное изучение молекулярно-генетических основ опухоли приводит к синтезу новых лекарственных средств, обладающих биологическим механизмом действия. Применение новейших препаратов для лечения множественной миеломы (ММ) значительно улучшило результаты терапии пациентов [1]. Продолжается поиск новых терапевтических комбинаций, сочетающих препараты с разным механизмом противоопухолевого воздействия. Эффективность лечения ММ таргетными лекарственными средствами в сочетании с минимальными рисками тяжелых токсических осложнений диктует необходимость уточнения роли и места трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в эру новых препаратов. ТГСК включает в себя проведение высокодозной химиотерапии с последующей инфузией заготовленных аутологичных, аллогенных или сингенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Данный метод лечения применяется при ММ более 30 лет. Трансплантация аутологичных ГСК (ауто-ТГСК) и в настоящее время принята в качестве «золотого стандарта» лечения больных ММ в возрасте до 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии [2].

Вопрос о выполнении трансплантации аллогенных ГСК (алло-ТГСК) при ММ является спорным. Алло-ТГСК сопряжена с высоким риском летальных осложнений, что ограничивает применение этого метода. Несмотря на возможность реализации эффекта «трансплантат против миеломы» отношение к алло-ТГСК при ММ в мире остается настороженным. Исторически предтрансплантационное кондиционирование перед алло-ТГСК при ММ, как и при других онкогематологических заболеваниях, выполнялось как в миелоаблативном режиме, так и в режиме пониженной интенсивности. Использование миелоаблативного режима кондиционирования приводило к значимому увеличению летальности вследствие токсичности терапии [3–5]. Так, по данным исследования С. Crawley и соавт., вероятность 2-летней летальности, связанной с ТГСК, больных ММ составила 37% при применении миелоаблативного режима кондиционирования против 24% при выполнении

режима пониженной интенсивности [6]. В дальнейшем при выборе предтрансплантационного кондиционирования стали избирать немиелоаблативный режим. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, снизились до 10–20%, однако применение режима пониженной интенсивности привело к более высокой частоте рецидивов в сравнении с использованием миелоаблативного режима кондиционирования [6, 7].

В нескольких исследованиях сопоставлялись результаты лечения пациентов, которым выполнена однократная или тандемная ауто-ТГСК с таковыми после проведения последовательно ауто- и алло-ТГСК в режиме пониженной интенсивности. Ввиду того, что в каждом исследовании различались схемы индукционной терапии, предтрансплантационного кондиционирования, профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сравнивать их результаты крайне затруднительно [8–12]. Тем не менее при длительном наблюдении в некоторых исследованиях показано преимущество выполнения ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК перед проведением одной или же тандемной ауто-ТГСК [9, 11]. Однако согласно метаанализу всех доступных исследований высокая частота летальности, связанной с лечением, нивелирует преимущества последовательной ауто-алло-ТГСК перед тандемной ауто-ТГСК [13]. Таким образом, четкого единого мнения у медицинского сообщества относительно применения алло-ТГСК при ММ нет – результаты исследований противоречивы и неоднозначны. Кроме того, следует обратить внимание на временные рамки исследований – в большинстве случаев они проводились на когортах пациентов, не получавших современные лекарственные препараты, ежегодно внедряющиеся в рутинную практику. В настоящее время выполнение алло-ТГСК может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии у строго селективной категории больных – пациентов с агрессивным течением болезни, молодых больных из группы высокого риска.

Цель исследования – проанализировать эффективность алло-ТГСК от родственного идентичного по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens – HLA) донора больным ММ.

Материалы и методы

С 2013 по 2018 г. в исследование включены 8 пациентов (6 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 27 до 55 лет (медиана 39 лет) с ММ, которым выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group – IMWG 2014) [14]. Оценка противоопухолевого ответа проводилась согласно критериям IMWG 2016 г. [15]. Всем больным потребовалось проведение 2 и более линий индукционной терапии. После 1-й линии терапии (бортезомибсодержащие курсы, медиана числа курсов – 5) частичная ремиссия (ЧР) достигнута у 4 больных, у остальных пациентов ответа на лечение нет. После 2-й линии терапии (локальная лучевая терапия на область плазмцитомы и леналидомидсодержащие курсы, медиана числа курсов – 4) достижение ЧР отмечено еще у 2 больных, прогрессия заболевания зафиксирована у 2 других пациентов. Трем больным потребовалось проведение последующих линий терапии с включением бендамустина, цисплатина, доксорубицина, винкристина, ломустина. Необходимо отметить, что достигнутый противоопухолевый эффект был нестойким.

С учетом молодого возраста больных, сохранного соматического статуса, агрессивного течения заболевания в программу лечения 7 больных включены последовательно ауто-алло-ТГСК. Одному пациенту в связи с длительной терапией леналидомидом (15 мес) и, как следствие, большой вероятностью неудачи сбора аутологичных гемопоэтических клеток крови алло-ТГСК выполнена без предшествующей ауто-ТГСК. Пяти больным мобилизация выполнена по схеме циклофосфамид 4 г/м^2 + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 5 мкг/кг в сутки, 1 пациенту доза циклофосфамида увеличена до 6 г/м^2 , в другом наблюдении сбор ГСК крови (ГСКК) осуществлен после курса ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) с последующим введением Г-КСФ. Перед ауто-ТГСК у 1 больного определена очень хорошая ЧР (ОХЧР), в 3 случаях – ЧР, у 2 пациентов отмечалась стабилизация, в 1 наблюдении – прогрессия заболевания. Ауто-ТГСК всем больным выполнена после предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 . На **рис. 1** представлены категории противоопухолевого ответа до и после этапов высокодозного

лечения. Как видно из **рис. 1**, после ауто-ТГСК противоопухолевый ответ сохранялся недостаточным, полная ремиссия (ПР) и ОХЧР констатированы в единичных наблюдениях. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора выполнена через 2–5,5 мес после ауто-ТГСК (медиана – 5 мес). Семи донорам выполнялась эксфузия костного мозга, костномозговая взвесь содержала от $2,2$ до $3,3 \times 10^8$ ядросодержащих клеток/кг (медиана 3×10^8). В одном наблюдении донору 65 лет выполнена мобилизация ГСК по схеме: Г-КСФ + плерикасафор, заготовлено $2,6 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. Предтрансплантационное кондиционирование всем больным проведено в режиме пониженной интенсивности (флударабин $30 \text{ мг/м}^2 \times 6 \text{ сут}$ + бусульфан $4 \text{ мг/кг} \times 2 \text{ сут}$).

Иммуносупрессивная терапия включала введение анти-тимоцитарного глобулина в дозе 10 мг/кг с -4 по -1-й день и посттрансплантационного циклофосфамида в дозе 50 мг/кг в +3 и +4-й дни. Исследование гемопоэтического химеризма после алло-ТГСК проводилось методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (амплификация гипервариабельных участков ДНК, содержащих короткие tandemные повторы) с

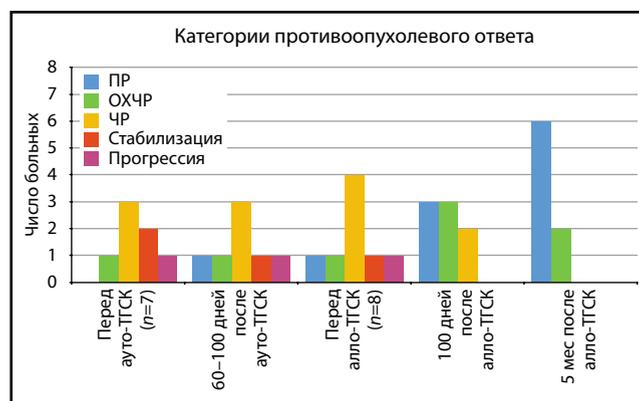


Рис. 1. Эффективность лечения по схеме ауто-алло-ТГСК у больных ММ.

Fig. 1. The effectiveness of treatment according to the scheme of autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (auto-allo-HSCT) in patients with multiple myeloma (MM).

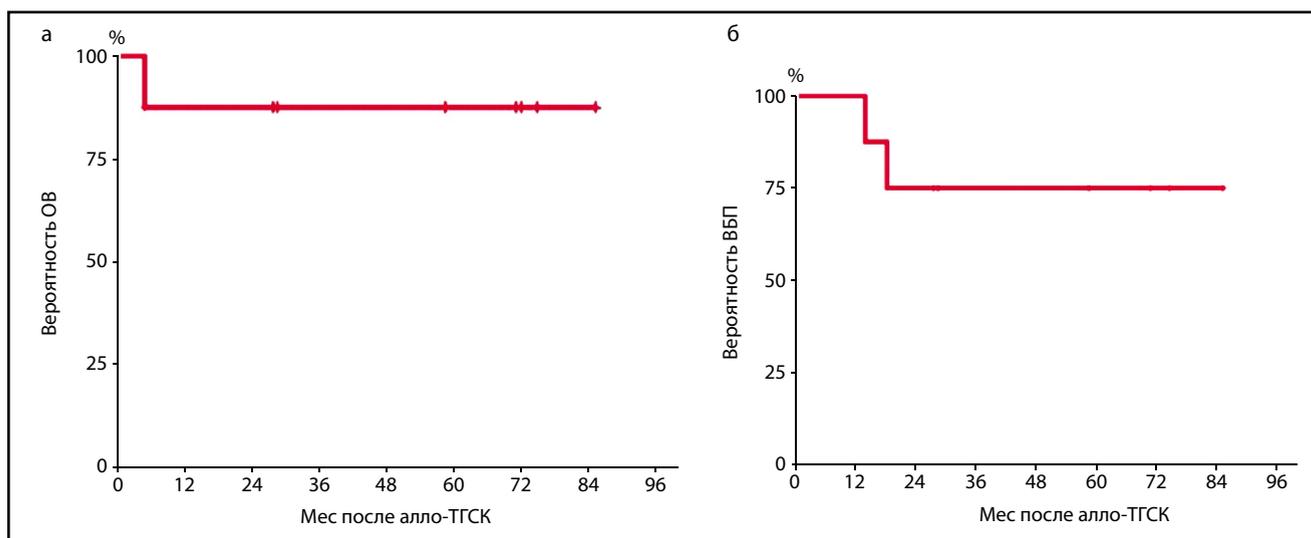


Рис. 2. Вероятность ОБ (а) и ВБП (б) больных ММ после алло-ТГСК.

Fig. 2. Probability of overall survival – OS (a) and progression-free survival – PFS (b) in MM patients after allo-HSCT.

последующим разделением ПЦР-продуктов методом капиллярного электрофореза и оценкой в программе Gene Mapper v.4.0. доли уникальных маркеров донора и реципиента. При количестве клеток донора >99% в пробе костного мозга констатировали полный донорский химеризм, в случае наличия 5–99% клеток донора химеризм определялся как смешанный. При различии по полу донора и реципиента применялся второй метод определения химеризма – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с исследованием ДНК-зонда к центромерным участкам X/Y-хромосом. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли методом 6-цветной проточной цитометрии. МОБ-негативный статус устанавливали при обнаружении менее 20 клональных плазматических клеток среди 2 млн просчитанных событий.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0). Анализ выживаемости больных выполнен методом Каплана–Мейера, с оценкой достоверности log-rank test. Рассчитаны параметры выживаемости без прогрессии (время от ауто-ТГСК до рецидива/прогрессии или даты смерти/последнего контакта), общей выживаемости – ОВ (время от ауто-ТГСК до даты смерти или даты последнего контакта).

Результаты

Длительность миелотоксического агранулоцитоза составила от 12 до 25 дней (медиана 18,5 дня). Восстановление лейкоцитов периферической крови (более $1 \times 10^9/\text{л}$) отмечено на 17–24-й день после алло-ТГСК (медиана 19 дней), тромбоцитов (более $50 \times 10^9/\text{л}$) – на 13–64-й день (медиана 22 дня).

Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, в 2 случаях – 1 и 2-й степени тяжести, в 3 наблюдениях отмечена тяжелая форма (3–4-й степени). В результате рефрактерного течения тяжелой острой РТПХ 1 больной погиб на сроке +5 мес алло-ТГСК, несмотря на массивную иммуносупрессивную и сопроводительную терапию.

Хроническая форма РТПХ кожи и слизистых оболочек, не требующая системной терапии, констатирована у 4 (50%) пациентов. В **табл. 1** представлены данные о наличии острой и хронической РТПХ у больных ММ – реципиентов костного мозга в зависимости от пола донора и источника трансплантата.

На 30-й день после алло-ТГСК у 7 (87,5%) больных отмечен полный донорский гемопоэтический химеризм. В 1 случае наблюдалась смена смешанного химеризма

Таблица 1. РТПХ после алло-ТГСК в зависимости от пола донора/реципиента и источника трансплантата
Table 1. Graft-versus-host disease after allo-HSCT depending on donor/recipient gender and transplant source

Источник трансплантата	Пол донора/ реципиента	Формы РТПХ				
		острая			хроническая	
		Наличие	Степень тяжести	Вовлеченные органы	Наличие	Вовлеченные органы
КМ	м/м	–	–	–	+	Кожа, слизистые оболочки
КМ	м/ж	+	2-я	Кожа	–	–
КМ	м/м	–	–	–	–	–
ГСКК	м/м	+	4-я, смерть + 5 мес	Кожа, слизистые оболочки, ЖКТ, печень	–	–
КМ	ж/ж	–	–	–	–	–
КМ	ж/м	+	4-я	Кожа	+	Кожа
КМ	ж/м	+	3-я	Кожа, слизистые оболочки, ЖКТ, печень	+	Слизистые оболочки
КМ	ж/м	+	1-я	Кожа	+	Кожа

Примечание. КМ – костный мозг, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Продолжительность противоопухолевого ответа и времени наблюдения за больными ММ после алло-ТГСК

Table 2. Duration of antitumor response and observation time for patients with MM after allo-HSCT

Больные ММ	Статус ММ		Продолжительность противоопухолевого ответа, мес	Время наблюдения после алло-ТГСК, мес	Статус на момент анализа	
	+ 5 мес алло-ТГСК	+ 12 мес алло-ТГСК				
1	ПР	ПР	86	86	Жив	Ремиссия
2	ПР	ПР	75	75	Жив	Ремиссия
3	ПР	ПР	71	71	Жив	Ремиссия
4	ПР	ПР	59	59	Жив	Ремиссия
5	ПР	ПР	29	29	Жив	Ремиссия
6	ПР	Умер	5	5	Умер	Умер
7	ОХЧР	ПР	6	28	Жив	Прогрессия
8	ОХЧР	Прогрессия	12	72	Жив	Прогрессия

(80% донор/20% реципиент) на полный донорский химеризм костного мозга в течение 3 мес без какого-либо дополнительного вмешательства.

На сроке +100 дней ПР достигнута у 3 больных, ОХЧР – у 3 пациентов, в 2 наблюдениях противоопухолевый ответ расценен как ЧР. При контрольном обследовании через 5 мес после алло-ТГСК достижение ПР констатировано уже у 6 больных, ОХЧР – у 2 пациентов (рис. 1). На момент написания этой статьи 7 пациентов живы, 1 больной умер вследствие осложнений острой РТПХ. Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных, ПР у них сохраняется в течение 29–86 мес после алло-ТГСК (табл. 2).

Специфическая терапия этим больным не проводится. Пациенты ведут активный образ жизни, продолжают трудовую деятельность, в настоящее время значимых проявлений РТПХ, осложнений лечения не наблюдается. В 2 наблюдениях иммунная система донора не обеспечила стойкий противоопухолевый контроль.

Итак, по результатам настоящего исследования 7-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 75%, 7-летняя ОВ – 84% при медиане наблюдения 65 мес (рис. 2). Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных. Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, при этом тяжелая форма острой РТПХ (3–4-й степени) наблюдалась в 3 (37,5%) случаях. Показатель летальности, связанной с алло-ТГСК, составил 12,5%.

Обсуждение

Рабочая группа Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) в 2016 г. опубликовала результаты долгосрочного наблюдения за пациентами с ММ, которым алло-ТГСК выполнялась с 1990 по 2012 г. [16]. За указанный период времени в Европе выполнено 7333 алло-ТГСК больным ММ. Все больные разделены на 3 подгруппы: в 1-й подгруппе пациентам алло-ТГСК реализована в рамках терапии 1-й линии ($n=1924$), во 2-й подгруппе проведена последовательная ауто-алло-ТГСК ($n=2004$), в 3-ю подгруппу включены больные, алло-ТГСК которым выполнена после рецидива/прогрессии заболевания ($n=3405$). Временной интервал данного исследования включал в себя и начало эры новых таргетных препаратов для лечения ММ. С 2004 г. подходы к индукционной терапии изменились с внедрением в практику ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. В связи с этим отдельно анализировались результаты лечения больных, алло-ТГСК которым выполнена до и после 2004 г. Авторы отмечают, что после 2004 г. выполнено 64% всех проанализированных алло-ТГСК, при этом количество трансплантаций ежегодно увеличивалось, достигнув максимума к 2012 г. Прослежена ежегодная тенденция к уменьшению числа алло-ТГСК, выполненных в ранние сроки, и, напротив, к увеличению количества трансплантаций, проведенных в качестве последующих линий терапии. Сравнивая результаты лечения до и после 2004 г., авторы отметили улучшение показателей ОВ. Необходимо подчеркнуть, что при проведении ауто-алло-ТГСК прослежена наиболее высокая вероятность 5-летней ОВ (54% для пациентов, которым данный вид лечения выполнен после 2004 г.).

Отмечено статистически достоверное улучшение показателей ВБП после 2004 г. для 2 подгрупп: последовательная ауто-алло-ТГСК и алло-ТГСК в поздних линиях лечения.

Наиболее низкие цифры летальности, связанной с трансплантацией, отмечены в подгруппе больных, которым

реализована ауто-алло-ТГСК, показатель не отличался в зависимости от времени ее выполнения и составил 19%.

Высокие показатели связанной с трансплантацией летальности в подгруппе больных, которым алло-ТГСК выполнялась в рамках терапии 1-й линии (36%), объяснена авторами использованием миелоаблативного режима предтрансплантационного кондиционирования (70% больных). Тем не менее исследователи подчеркивают, что улучшение сопроводительной терапии приводит к снижению этого показателя даже у категории больных, предтрансплантационное кондиционирование которым проводилось в агрессивных режимах.

Во всех 3 подгруппах больных проводились трансплантации как от родственных, так и от неродственных доноров, наиболее часто донором ГСК избирался НЛА-идентичный сиблинг. В качестве источника трансплантата преимущественно применялись ГСК крови. Только в 1-й подгруппе больных (алло-ТГСК в рамках терапии 1-й линии), трансплантация которым выполнена до 2004 г., отмечено равное соотношение источника трансплантата (костный мозг – 51%, ГСК крови – 49%), во всех остальных подгруппах как до, так и после 2004 г. костный мозг как источник ГСК использовался нечасто – в 5–17% случаев.

В 2019 г. опубликовано одноцентровое исследование из Германии, в котором проведен анализ результатов алло-ТГСК 109 пациентам с ММ в период с 2000 по 2016 г. [17]. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности. В 41% случаев трансплантация проведена от родственного НЛА-идентичного донора, в 43% – от неродственного НЛА-идентичного донора, в 16% наблюдений – от неродственного частично совместимого донора. Для профилактики РТПХ использовался циклоспорин А в комбинации или с алемтузумабом (37%), или микофенолата мофетиллом (50%), или метотрексатом (11%) с применением антицитотоксичной глобулина или без его использования. По данным этого исследования, острая РТПХ констатирована у 50% пациентов, однако у 25% проявления РТПХ минимальны. Тяжелая форма острой РТПХ развилась в 10% случаев. По результатам исследования, проведенного нами, частота развития острой РТПХ несколько выше – 62,5%, при этом РТПХ 3–4-й степени отмечена у 37,5% больных.

Как известно, одним из факторов риска развития РТПХ является применение трансплантата, полученного от донора-женщины для реципиента-мужчины. В нашем исследовании обращено внимание на тот факт, что у всех реципиентов-мужчин, донором для которых являлась женщина, развились как острая, так и хроническая форма РТПХ. При этом острая РТПХ 3–4-й степени тяжести наблюдалась только в случае трансплантации от донора-женщины к реципиенту-мужчине или же при использовании ГСКК в качестве источника трансплантата.

Летальность, связанная с трансплантацией, по результатам немецкого исследования составила 13,4%, что сопоставимо с нашими данными (12,5%) и результатами многочисленных опубликованных работ, в которых данный показатель варьирует от 11 до 16% [18, 19].

В опубликованном консенсусе экспертов клиники Mayo (mSMART, 2018) не рекомендовалось рутинное использование алло-ТГСК в терапии ММ. Эксперты рассматривали алло-ТГСК как возможный вариант лечения для селективной категории больных – пациентов моложе 60 лет из группы высокого риска, больных с ранним рецидивом. Одновременно авторы подчеркивали целесообразность ограничить применение алло-ТГСК рамками клинических исследований [20].

Согласно рекомендациям EBMT (2019 г.), алло-ТГСК при ММ также не является стандартом лечения с уровнем доказательности I. В настоящее время нет доказательной базы, подтверждающей преимущество выполнения данного вида лечения перед другими возможными подходами к терапии. Выполнение алло-ТГСК больным ММ стандартного риска, а также пациентам после ауто-ТГСК с химиочувствительным рецидивом рассматривается в качестве возможной клинической опции с уровнем доказательности II. По мнению некоторых экспертов, что соответствует лишь III уровню доказательности, алло-ТГСК может считаться стандартом лечения больных ММ, относящихся к группе высокого риска [21].

Таким образом, в настоящее время проведение алло-ТГСК при ММ не признано методом лечения, ушедшим в прошлое, но в то же время не является стандартом терапии этого заболевания. Безусловно, требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований, которые бы определили роль и место алло-ТГСК в эру новейших препаратов. При принятии решения о проведении больному ММ алло-ТГСК необходимо учитывать рекомендации экспертов, занимающихся данной проблемой. Благодаря эффекту «трансплантат против миеломы» в ряде случаев удается достичь стойкой ремиссии у пациентов с ранее рефрактерным течением заболевания.

Заключение

Суммируя опубликованные результаты и наш собственный опыт алло-ТГСК больным ММ, нами определен

следующий алгоритм принятия решения. Алло-ТГСК рассматривается в качестве возможного и эффективного метода терапии молодых соматически сохранных больных с рефрактерно-рецидивирующим течением ММ. В качестве донора ГСК рекомендуется родственник HLA-идентичный сиблинг. Предтрансплантационное кондиционирование включает использование режима пониженной интенсивности [22]. Для профилактики РТПХ нами применяется посттрансплантационный циклофосфамид, поскольку отсутствие длительной иммуносупрессивной терапии может способствовать реализации эффекта «трансплантат против миеломы», обеспечивающего иммунологический контроль над опухолью.

Строгая селекция больных, оценка коморбидного статуса, приверженность пациента лечению – факторы, от которых зависит эффективность данного метода терапии, сопряженного с высоким риском тяжелых осложнений. По результатам настоящего исследования проведение алло-ТГСК позволило достичь стойкого противоопухолевого ответа у 5 (62,5%) больных ММ. Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, при этом тяжелая форма острой РТПХ (3–4-й степени) наблюдалась в 3 (37,5%) случаях. Семилетняя ВВП – 75%, 7-летняя ОВ – 84% при медиане наблюдения 65 мес. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 12,5%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
 Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
 ВВП – выживаемость без прогрессии
 Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
 ГСКК – гемопоэтические стволовые клетки крови
 ММ – множественная миелома

ОВ – общая выживаемость
 ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
 ПР – полная ремиссия
 РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ЧР – частичная ремиссия
 HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8. DOI:10.1038/leu.2013.313
- Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4600
- Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1728-33. DOI:10.1200/JCO.2003.04.033
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1312-22. DOI:10.1200/JCO.1995.13.6.1312
- Bensing WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996;88(7):2787-93
- Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*. 2007;109(8):3588-94. DOI:10.1182/blood-2006-07-036848
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4521-30. DOI:10.1200/JCO.2010.29.7929
- Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Blood Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195-203. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70243-1
- Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2011;117(24):6721-7. DOI:10.1182/blood-2011-03-339945
- Moreau P, Garban F, Attal M, et al. IFM Group. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3914-5. DOI:10.1182/blood-2008-07-168823
- Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63. DOI:10.1182/blood-2012-11-469452
- Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, et al. Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas y Grupo Español de

- Mieloma (PETHEMA/GEM). A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3. DOI:10.1182/blood-2008-02-141598
13. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):562-7. DOI:10.1038/bmt.2012.173
 14. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 15. 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):e328-46. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 16. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-54. DOI:10.1038/leu.2016.101
 17. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*. 2019;104(2):370-9. DOI:10.3324/haematol.2018.200881
 18. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1110-20. DOI:10.1056/NEJMoa065464
 19. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(9):3474-80. DOI:10.1182/blood-2005-09-3869
 20. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of 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
 21. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525-52. DOI:10.1038/s41409-019-0516-2
 22. Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Довыденко М.В. и др. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М., 2020; с. 218-24 [Parovichnikova EN, Vasileva VA, Dovydenko MV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Protocols. Moscow, 2020; p. 218-24 (in Russian)]

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU