

Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью

М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев, И.Г. Рехтина, О.С. Покровская, Е.С. Урнова, Н.П. Соболева, В.Н. Двирнык, Г.А. Клясова, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко

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

Резюме

Цель. Оценить безопасность и эффективность трансплантации аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК) крови больным множественной миеломой (ММ) с диализ-зависимой почечной недостаточностью (ПН).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 14 больных ММ с диализ-зависимой ПН в возрасте от 48 до 65 лет, которым с мая 2010 по август 2018 г. выполнена ауто-ТГСК. После индукционного этапа лечения полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия документированы у 64, 29, 7% больных соответственно. Ни в одном случае почечный ответ не достигнут. Мобилизация стволовых кроветворных клеток у большинства больных (13/14) проводилась по схеме Г-КСФ 10 мкг/кг. В качестве предтрансплантационного кондиционирования использовался мелфалан в 3 дозировках: 100, 140 и 200 мг/м²; 13 больным выполнена однократная и в одном случае – тандемная ауто-ТГСК на фоне программного гемодиализа. Оценка противоопухолевого и почечного ответа проводилась на 100-й день после ауто-ТГСК.

Результаты. Период миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК длился от 5 до 12 сут (медиана 8,5 дня) и сопровождался инфекционными эпизодами, кардиальной и неврологической дисфункциями. На +100-й день ауто-ТГСК полная ремиссия диагностирована в 71% случаев, очень хорошая частичная ремиссия – у 29% больных. Почечный ответ зарегистрирован у 2 (14%) больных, программный гемодиализ им отменен и возобновления заместительной почечной терапии не потребовалось в течение 24–100 мес после ауто-ТГСК. Летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала. При медиане наблюдения 53 мес 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 59%, общая выживаемость – 93%.

Заключение. Проведение ауто-ТГСК больным с диализ-зависимой ПН способствовало достижению минимального почечного ответа в 14% случаев, что позволило прекратить выполнение гемодиализа этим пациентам. У больных, предтрансплантационное кондиционирование которым проведено с применением мелфалана в дозе 200 мг/м², отмечены более частые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде по сравнению с пациентами, получившими меньшую дозу мелфалана (100–140 мг/м²). Ауто-ТГСК является эффективным методом лечения больных ММ с диализ-зависимой ПН, в ряде случаев способствующим достижению независимости от гемодиализа.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных стволовых клеток крови, острое повреждение почек, диализ-зависимая почечная недостаточность.

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 70–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000777

Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure

M.V. Firsova, L.P. Mendeleeva, M.V. Solovjev, I.G. Rekhtina, O.S. Pokrovskaya, E.S. Urnova, N.P. Soboleva, V.N. Dvirnyk, G.A. Klyasova, L.A. Kuzmina, V.G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Aim. To assess the safety and efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in multiple myeloma (MM) patients with dialysis-dependent renal failure.

Materials and methods. During a period from May 2010 to December 2016 fourteen MM patients with dialysis-dependent renal failure aged 48 to 65 years underwent auto-HSCT. After the induction therapy complete response, very good partial response, partial response were documented in 64, 29, 7% of patients, respectively. In no case was a renal response achieved. Haematopoietic stem cell mobilization in most patients (13/14) was performed according to the scheme: G-CSF 10 µg/kg. Melphalan in 3 dosages was used as pre-transplant conditioning: 100, 140 and 200 mg/m²; 13 patients underwent a single and in one case underwent a tandem auto-HSCT against the background of hemodialysis. Evaluation of the antitumor and renal response was assessed on the 100th day after auto-HSCT. Subsequently, against the background of programmed hemodialysis and in the setting of high-dosed melphalan (100–200 mg/m²), 13 patients underwent a single and one patient underwent a tandem auto-HSCT. At +100 days after auto-HSCT, an antitumor response and renal response were assessed.

Results. The period of agranulocytosis after auto-HSCT was from 5 to 12 days (median 8,5) and was accompanied by infectious complications, cardiac and neurological dysfunctions. At +100 days after auto-HSCT, the complete response was confirmed in 71% patients and very good partial response was confirmed in 29% patients. The minimal renal response was registered in 2 patients (14%), hemodialysis was stopped. The transplant-related mortality was absent. After a median follow-up of 53 months 5-year progression-free survival was 59%, and overall survival was 93%.

Conclusion. Carrying out auto-HSCT in patients with dialysis-dependent renal failure contributed to the achievement of a minimal renal response in 14% of cases, which allowed these patients to stop hemodialysis. Patients whose conditioning regimen was performed using melphalan at a dose of 200 mg/m² showed more frequent complications in the early post-transplant period compared to patients who received a lower dose of melphalan (100–140 mg/m²). Auto-HSCT in MM patients with dialysis-dependent renal failure is a feasible and effective treatment method, which in some cases contributes to independence from hemodialysis.

Keywords: multiple myeloma, autologous haematopoietic stem cell transplantation, acute kidney injury, dialysis-dependent renal failure.

For citation: Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Solovov M.V., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. Therapeutic Archive. 2020; 92 (7): 70–76. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000777

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологических стволовых клеток крови
ВБП – выживаемость без прогрессии
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ММ – множественная миелома
ОПП – острое повреждение почек
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
ПН – почечная недостаточность
ПР – полная ремиссия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ – свободные легкие цепи
ЧР – частичная ремиссия
AKIN – Группа экспертов по изучению острого почечного повреждения
IMWG – Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы
RIFLE – риск, повреждение, недостаточность, утрата, терминальная стадия почечной недостаточности

Введение

Частота поражения почек в дебюте множественной миеломы (ММ) варьирует от 20 до 50%, при этом в 2–3% случаев требуется проведение заместительной почечной терапии [1, 2]. По данным Российского регистра, у 22% пациентов на момент диагностики ММ выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 40 мл/мин/м², при этом в 42% случаев СКФ составила менее 15 мл/мин [3].

Термин «острое повреждение почек» (ОПП) заменил ранее применявшееся понятие «острая почечная недостаточность» (ПН) ввиду необходимости стандартизации подходов к проблемам дисфункции почек. ОПП – это синдром нарастающего повреждения почек от минимальных изменений до полной утраты их функции. В 2004 г. рабочей группой Инициативы по улучшению качества острого диализа предложены параметры ОПП, названные критериями RIFLE (Risk –

risk, Injury – повреждение, Failure – недостаточность, Loss – утрата, End-stage renal failure – терминальная стадия ПН), в 2007 г. Группа экспертов по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network – AKIN) ввела в практику классификацию, представляющую собой усовершенствованные критерии RIFLE [4, 5]. Согласно данным классификациям, выделяется 3 стадии ОПП. В 2012 г. Международной рабочей группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек разработаны критерии стадирования ОПП с учетом классификаций RIFLE и AKIN [6]. Важными параметрами являются не только повышение концентрации креатинина и снижение СКФ, но и степень нарастания сывороточного креатинина по сравнению с исходным, а также темп снижения диуреза.

Ввиду актуальности данной проблемы в 2009 г. создана Международная группа изучения почек и моноклональных гаммапатий, предложившая в 2012 г. новый термин: «моноклональная гаммапатия почечного значения» [7]. Это понятие объединяет гетерогенную группу нарушений функций почек вследствие нефротоксического воздействия моноклонального иммуноглобулина, при этом отсутствуют критерии, достаточные для диагностики симптоматической ММ. Причиной появления этого термина стали необходимость исключения данных состояний из группы «доброкачественной» моноклональной гаммапатии неопределенного значения и целесообразность отдельного подхода к их диагностике и лечению, так как моноклональная гаммапатия почечного значения ассоциирована с высокой смертностью вследствие тяжелого поражения почек.

Повреждение почек при ММ вызвано воздействием парапротеина или же обусловлено сопутствующей патологией. Основной причиной ОПП является цилиндровая нефропатия (миеломная каст-нефропатия) – 33–57% случаев [8, 9]. Другими причинами повреждения почек может быть AL-амилоидоз, болезнь отложения легких цепей, проксимальная тубулопатия, криоглобулинемический гломерулонефрит. Дегидратация, метаболические нарушения (повышение концентрации в крови кальция, мочевой кислоты, гиперпротеинемия), а также воздействие нефротоксических препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, рентгенконтрастных препаратов, бисфосфонатов) усугубляет тяжесть повреждения почек [8, 10]. Среди причин, не ассоциированных с парапротеином, чаще всего наблюдаются такие состояния, как острый тубулярный некроз, атеросклероз,

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна – д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научной работе и инновациям, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Соловьев Максим Валерьевич – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Рехтина Ирина Германовна – д.м.н., зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дискразий. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Покровская Ольга Станиславовна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-8657-4990

Урнова Евдокия Сергеевна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-2206-6532

Соболева Наталья Павловна – врач централизованной клинико-диагностической лаборатории. ORCID: 0000-0002-1903-2446

Двирный Валентина Николаевна – к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Клясова Галина Александровна – д.м.н., проф., зав. лаб. клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии. ORCID: 0000-0001-5973-5763

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

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

Контактная информация:

Фирсова Майя Валерьевна – к.м.н., науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. E-mail: firs-maia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

обусловленный артериальной гипертензией, и диабетическая нефропатия [11]. Безусловно, встречаются и сочетанные формы поражения почек. Повреждение почек при ММ – явление потенциально обратимое. Морфологический вариант, степень тяжести повреждения почек, своевременность назначения противоопухолевой терапии – факторы, влияющие на восстановление почечной функции [12–15].

В эру стандартной химиотерапии ММ тяжелая ПН рассматривалась как прогностически неблагоприятный фактор, ассоциировавшийся с худшими показателями выживаемости [16]. Применение современной противоопухолевой терапии привело к повышению медианы общей выживаемости больных с тяжелой ПН с 19 мес до 2000 г. до 32 мес после 2005 г., однако диализ-зависимая ПН и в настоящее время ассоциирована с повышенным риском ранней смерти [17].

Ранее больные с терминальной стадией ПН не включались в клинические исследования, не рассматривались в качестве кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). С течением времени парадигма лечения больных ММ с диализ-зависимой ПН изменилась. Как известно, в качестве предтрансплантационного кондиционирования при ММ используются высокие дозы мелфалана, который метаболизируется в печени. В 1996 г. G. Tricot и соавт. опубликовали результаты исследования фармакокинетики мелфалана у 20 больных ММ, у 6 из которых СКФ < 40 мл/мин. Авторы изучили показатели фармакокинетики мелфалана после 1-го дня кондиционирования (100 мг/м²). Оказалось, что медиана периода полураспада и клиренса мелфалана сопоставимы как при СКФ < 40 мл/мин, так и при СКФ > 40 мл/мин. Авторы заключили, что фармакокинетика мелфалана не меняется в зависимости от клиренса креатинина, что свидетельствует о возможности назначения высоких доз препарата больным с терминальной стадией ПН [18].

В дальнейшем появились публикации, в которых указывалось, что высокодозная терапия мелфаланом с последующей ауто-ТГСК больным с ОПП III стадии с потребностью в диализе в ряде случаев способствует улучшению почечной функции [19, 20]. Также уточнялось, что у данной категории больных риск токсических осложнений и летальность, связанная с трансплантацией, выше в сравнении с больными без повреждения почек [21, 22]. Многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой ПН, нет. Международная рабочая группа по изучению ММ (IMWG) в 2016 г. разработала рекомендации по тактике ведения пациентов с поражением почек. Согласно рекомендациям выполнение ауто-ТГСК возможно пациентам – кандидатам на высокодозное лечение, с редуцированной дозы мелфалана до 100–140 мг/м² [1].

В настоящем исследовании представлен опыт выполнения ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой ПН в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой ПН.

Материалы и методы

С мая 2010 по август 2018 г. 14 больным ММ с диализ-зависимой ПН (3 мужчины, 11 женщин) в возрасте от 48 до 65 лет (медиана 56,5 года) выполнена ауто-ТГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG 2014 г. [23]. Оценка противоопухолевого ответа проводилась согласно критериям IMWG 2006 г., для оценки почечного ответа использовали критерии IMWG 2010 г. [24, 25].

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов в дебюте заболевания. В миелограмме отмечалось от 12 до 77% плазматических клеток (медиана 34,8%). У всех больных выявлена секреция свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов: у 9 пациентов – κ-типа, у 5 пациентов – λ-типа. У большинства больных (86%) установлена III стадия по Durie–Salmon. Медиана гемоглобина в дебюте заболевания составила 75,5 г/л, медиана лактатдегидрогеназы – 416 Е/л. β₂-Микроглобулин превышал 12 мг/л у всех больных, что обусловлено нарушением почечного фильтра. Содержание креатинина варьировало от 564 до 1787 мкмоль/л (медиана 1074 мкмоль/л). СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ и варьировала от 2 до 9 мл/мин/1,73 м² (медиана 3 мл/мин). Всем пациентам проводился программный гемодиализ 3 раза в неделю. Следует отметить, что медиана времени от старта гемодиализа до начала противоопухолевой терапии составила 40,5 дня.

Индукционная терапия включала бортезомибосодержащие схемы у всех больных, для углубления противоопухолевого ответа в 2 (14%) случаях применялась терапия препаратом 2-й линии – леналидомидом. После индукционного этапа лечения полная ремиссия (ПР) документирована у 64% больных, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 29% пациентов, частичная ремиссия (ЧР) констатирована в 1 случае (7% больных). Почечный ответ ни в одном случае не достигнут, программный гемодиализ продолжался.

Возраст больных и достижение гематологического ответа позволили рассматривать этих пациентов в качестве кандидатов на проведение терапии высокими дозами мелфалана с последующим выполнением ауто-ТГСК, несмотря на зависимость от заместительной почечной терапии.

Мобилизация стволовых кровяных клеток у 13 больных проводилась на стабильном состоянии кровяного образования по схеме: гранулоцитарный колонистимулирующий фактор (Г-КСФ) 10 мкг/кг, в одном случае вводился циклофосфамид в дозе 2 г/м² с последующим применением Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг. Медиана количества заготовленных CD34+ клеток составила 3,46 × 10⁶/кг. Двум пациентам потребовалось проведение повторной мобилизации стволовых кровяных клеток в связи с недостаточным количеством заготовленных клеток, с использованием пликсасафора – в одном случае, с применением Г-КСФ в монорежиме – во втором случае. В качестве предтрансплантационного кондиционирования использовался мелфалан в 3 дозировках: 100, 140 и 200 мг/м². В 2010–2013 гг. у 4 больных доза мелфалана составляла 200 мг/м², в последующие годы всем больным, находящимся на программном гемодиализе, доза мелфалана редуцирована до 140 мг/м². В одном случае у пациента, перенесшего инфаркт миокарда на этапе индукции, доза мелфалана снижена до 100 мг/м².

Тринадцать больным выполнена однократная и в одном случае – тандемная ауто-ТГСК на фоне программного гемодиализа. В ранний посттрансплантационный период у всех пациентов тщательно мониторировались биохимические показатели, состояние кислотно-щелочного состава крови, корректировались электролитные нарушения. Оценка противоопухолевого и почечного ответа проводилась на 100-й день после ауто-ТГСК.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0). Полученные данные оформлялись графически. Статистический анализ проведен с использованием анализа выживаемости (по методу Каплана–Мейера, с оценкой достоверности Log-Rank Test) и частотного анализа (с применением таблиц сопряженности и критерия Фишера).

Таблица 1. Характеристика больных ММ, осложненной диализ-зависимой ПН

Клинические параметры	Больные ММ с диализ-зависимой ПН (n=14)
Возраст, лет	56,5 (48–65)
Пол (м/ж)	3/11
Тип секреции	
А	2
G	2
D	2
M	1
VJ	7
Тип СЛЦ	
κ	9
λ	5
Стадия по Durie–Salmon	
II	2
III	12
Гемоглобин, г/л (медиана и разброс значений)	75,5 (55–113)
Лактатдегидрогеназа, Е/л (медиана и разброс значений)	416 (382–817)
β ₂ -Микроглобулин >12 мг/л	14/14
Креатинин, мкмоль/л (медиана и разброс значений)	1074 (564–1787)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕРІ)	3 (2–9)
% плазматических клеток (медиана и разброс значений)	34,8 (12–77)
Время от начала гемодиализа до начала индукционной терапии, дни (медиана и разброс значений)	40,5 (3–267)
Схема мобилизации №1	
Циклофосфамид 2 г/м ² + Г-КСФ 10 мкг/кг	1
Г-КСФ 10 мкг/кг	13
Схема мобилизации №2	
Г-КСФ + плериксафор	1
Г-КСФ 10 мкг/кг	1
Количество CD34+ клеток (медиана и разброс значений)	3,38 (1,94–6,83)
Доза мелфалана, мг/м ²	
100	1
140	9
200	4

Результаты

Длительность миелотоксического агранулоцитоза варьировала от 5 до 12 сут (медиана 8,5 дня). Заместительная трансфузионная терапия тромбоконцентратом потребовались всем пациентам, трансфузии эритроцитной массы выполнялись 93% пациентов. Медиана примененных терапевтических доз тромбоконцентрата составила 4,8, эритроцитной взвеси – 2. Восстановление количества лейкоцитов перифе-

Таблица 2. Характеристика раннего посттрансплантационного периода у больных ММ с диализ-зависимой ПН

Осложнения	Частота
Инфекционные	
• стоматит	100% (14/14)
• некротическая энтеропатия	93% (13/14)
• пневмония	50% (7/14)
• сепсис	29% (4/14)
• герпес-вирусная инфекция	21% (3/14)
Кардиальные и неврологические	
• инфаркт миокарда	7% (1/14)
• трепетание предсердий	14% (2/14)
• повышение систолического артериального давления >200 мм рт. ст.	29% (4/14)
• энцефалопатия	21% (3/14)
Сроки восстановления показателей гемограммы, дни	
• лейкоциты >1×10 ⁹ /л	11,5 (8–16)
• тромбоциты >50×10 ⁹ /л	13 (10–26)
• длительность миелотоксического агранулоцитоза	8,5 (5–12)
Трансфузионная терапия	
Терапевтическая доза, медиана и разброс значений	
• трансфузия эритроцитной взвеси	2 (0–4)
• трансфузия тромбоконцентрата	4,8 (2,5–14,1)

рической крови более 1×10⁹/л отмечалось на 8–16-й день после ауто-ТГСК (медиана 11,5 дня), количество тромбоцитов более 50×10⁹/л зафиксировано на 10–26-й день (медиана 13 дней). Период миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК сопровождался инфекционными осложнениями, кардиальной и неврологической дисфункцией (табл. 2). У всех больных констатировано развитие стоматита, у 93% пациентов отмечалась некротическая энтеропатия. Пневмония явилась частым осложнением и развилась у 50% больных. Септические осложнения и реактивация герпес-вирусной инфекции документированы в 29 и 21% случаев соответственно. Инфаркт миокарда констатирован у 1 больного, нарушения ритма по типу трепетания предсердий отмечены у 2 больных, стойкое повышение артериального давления документировано в 4 случаях. Токсическая энцефалопатия проявлялась в виде эпизодов дезориентации, спутанности сознания, резкого снижения критики и развилась у 3 пациентов. Возникшие осложнения купированы применением своевременной интенсивной сопроводительной терапии. На 100-й день после ауто-ТГСК оценена гематологический и почечный ответ (табл. 3). При анализе полученных данных выявлено углубление противоопухолевого ответа после проведенной трансплантации. Так, ПР диагностирована в 71% случаев (до трансплантации – 64%), ОХЧР – подтверждена в 29% случаев, ни в одном наблюдении ЧР не констатирована. В табл. 3 также представлена динамика увеличения СКФ у больных ММ в результате проводимой терапии. Так, медиана СКФ в дебюте заболевания составила 3 мл/мин, перед ауто-ТГСК увеличилась до

Таблица 3. Оценка гематологического и почечного ответа у больных ММ, осложненной ПН

Исследуемые параметры	Эффект терапии (частота)	
	перед ауто-ТГСК	100 дней после ауто-ТГСК
Гематологический ответ		
ПР	9/14 (64%)	10/14 (71%)
ОХЧР	4/14 (29%)	4/14 (29%)
ЧР	1/14 (7%)	–
Почечный ответ	0/14	2/14 (14%)
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² , медиана и разброс значений	дебют 3 (2–9)	перед ауто-ТГСК 5 (4–10)

Таблица 4. Частота осложнений в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от дозы мелфалана

Осложнения	Доза мелфалана		P
	100–140 мг/м ² (n=10)	200 мг/м ² (n=4)	
Нарушения ритма сердца/инфаркт миокарда	1/10 (10%)	2/4 (50%)	0,5
Энцефалопатия	1/10 (10%)	2/4 (50%)	0,18
Пневмония	4/10 (40%)	3/4 (75%)	0,56

5 мл/мин, на сроке 100 дней после ауто-ТГСК – 7 мл/мин. Почечный ответ зарегистрирован у 2 (14%) больных, расценен как минимальный (СКФ до ауто-ТГСК составляла 10 и 9 мл/мин, после ауто-ТГСК – 17 и 16 мл/мин). Этим пациентам удалось прекратить программный гемодиализ. В случае отмены гемодиализа ни у одного больного заместительная почечная терапия не возобновлена в течение 24–100 мес.

При медиане наблюдения 53 мес 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 59%, общая выживаемость – 93%. Летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала. В течение 1-го года после ауто-ТГСК погибла 1 больная вследствие сердечно-сосудистой недостаточности.

Обсуждение

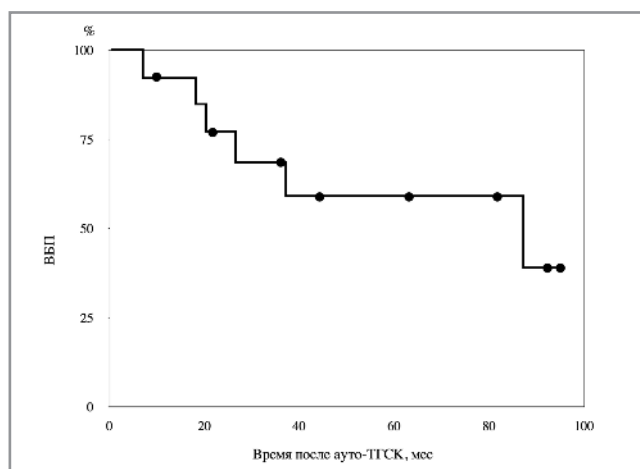
Восстановление функции почек при ММ зависит от ряда факторов, таких как генез повреждения почек, своевременность назначения специфической терапии, химиочувствительность опухоли [2]. По данным российских исследователей, при наличии цилиндрической нефропатии и ОПП III стадии почечный ответ возможен при достижении гематологического ответа. Авторы также показали, что неблагоприятным прогностическим фактором обратимости почечного повреждения является выраженный фиброз интерстиция в нефробиоптате (более 40%) [3]. Полное восстановление почечной функции при наличии болезни депозитов легких цепей, амилоидозе наблюдается редко. Результаты исследований свидетельствуют об улучшении состояния почек после высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК [26].

За последние 20 лет подходы к терапии больных ММ с ОПП III стадии с потребностью в диализе изменились. Опыт зарубежных коллег, основанный на результатах проведенных одноцентровых исследований, свидетельствует о возможности выполнения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК больным с диализ-зависимой ПН [21, 27, 28]. Тем не менее остаются дискуссионными некоторые вопросы – о частоте и спектре токсических осложнений после трансплантации у этой категории больных, влиянии высокодозного лечения на восстановление почечной функции, риске ранних летальных осложнений.

Использование высокодозного мелфалана с последующей ауто-ТГСК может нивелировать разницу в показателях выживаемости больных с нарушением и без нарушения почечной функции. Результаты исследования из Польши, опубликованные в 2018 г., свидетельствуют об отсутствии разницы в показателях противоопухолевого ответа, безрецидивной, общей выживаемости после ауто-ТГСК у больных с диализ-зависимой ПН и пациентов с нормальной функцией почек. При этом исследователи отметили, что у диализ-зависимых больных достоверно выше риск развития инфекций, потребности в трансфузиях эритроцитарной взвеси, назначения парентерального питания по сравнению с пациентами без ОПП [29].

С целью уменьшения частоты инфекционных и токсических осложнений больным ММ с ОПП III стадии доза мелфалана часто редуцируется до 100–140 мг/м², что согласуется с рекомендациями IMWG 2016 г. Так, в работе A. Vadros и соавт. показано, что в группе больных, получавших мелфалан 200 мг/м², достоверно чаще фиксировались мукозиты, пневмонии, аритмии, энцефалопатии по сравнению с пациентами, получавшими 140 мг/м² [22]. В исследовании, проведенном нами, также отмечено более частое развитие осложнений у пациентов, получивших дозу мелфалана 200 мг/м² (табл. 4). В исследовании французских авторов показано, что использование дозы мелфалана 140 мг/м² сопровождается достоверно лучшей ВБП, чем применение как более низкой (100 мг/м²), так и более высокой дозы (200 мг/м²) препарата [30].

В работах зарубежных коллег представлены убедительные сведения, свидетельствующие о возможности восстановления почечной функции после высокодозного лечения [20, 27, 28]. R. Bernard и соавт. в своем исследовании, опубликованном в 2015 г., сообщили, что 25% больным ММ прекращен гемодиализ после ауто-ТГСК [31]. В исследовании C. Lee и соавт. включены 59 пациентов с ММ, ауто-ТГСК которым выполнялась на фоне заместительной почечной терапии, прекратить гемодиализ удалось в 24% случаев. Авторы провели однофакторный анализ с целью поиска предикторов восстановления функции почки. Исследованы следующие факторы: изотип СЛЦ (κ и λ), противоопухолевый ответ до ауто-ТГСК (≥ЧР и <ЧР), дли-



ВВП больных ММ после ауто-ТГСК.

тельность гемодиализа до ауто-ТГСК (≤ 6 мес и > 6 мес), СКФ во время ауто-ТГСК (> 10 и ≤ 10 мл/мин), доза мелфалана (140 и 200 мг/м²) и ответ после ауто-ТГСК (ПР+ОХЧР и \leq ЧР). Авторы показали, что 3 параметра влияют на вероятность восстановления почечной функции: длительность гемодиализа до ауто-ТГСК ≤ 6 мес, СКФ во время ауто-ТГСК > 10 мл/мин и наличие глубокого противоопухолевого ответа (ПР+ОХЧР) после ауто-ТГСК [20].

В исследовании, проведенном нами, завершить программный гемодиализ удалось 14% (2/14) больным. Схожие результаты представила польская группа авторов – 3 (13%) из 24 больных после ауто-ТГСК прекращена заместительная почечная терапия [29].

У больных ММ с нарушением почечной функции летальность, связанная с осложнениями трансплантации, варьирует от 0 до 15%. Группа исследователей из Канады провела исследование эффективности и безопасности ауто-ТГСК у 33 больных ММ с диализ-зависимой ПН [31]. По данным этой работы летальность, связанная с трансплантацией, высокая и составила 15%. Исследователи обращают внимание на наличие корреляции между высокой частотой летальности в ранний посттрансплантационный период и глубиной противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК. Так, у 4 из 5 пациентов, погибших после ауто-ТГСК вследствие токсических осложнений, перед трансплантацией констатирована лишь стабилизация заболевания.

В 2019 г. авторы из этого же научного центра (г. Торонто, Канада) опубликовали данные нового исследования. Проанализированы результаты ауто-ТГСК, выполненной с 1998 по 2016 г. 96 пациентам с ММ, осложненной ОПП. Выбранный временной интервал включал в себя начало эры новых препаратов для лечения ММ. В связи с этим авторы разделили пациентов на 2 группы в зависимости от использования бортезомиба в индукционной терапии. В первую группу включены больные, не получавшие бортезомиб, им ауто-ТГСК выпол-

нена с 1998 по 2007 г.; во вторую группу – пациенты после индукционного лечения с применением бортезомиба, трансплантация которым выполнена с 2008 по 2016 г. Исследователи показали, что у больных первой группы значимо чаще возникали инфекционные и токсические осложнения по сравнению с пациентами второй группы. Также документированы достоверно более высокая частота противоопухолевого ответа и длительность ВВП в группе пациентов, трансплантация которым выполнена после 2008 г. Кроме того, летальность, связанная с трансплантацией, у больных первой группы составила 13%, в то время как у пациентов второй группы она отсутствовала. Авторы отмечают, что применение новых препаратов с биологическим механизмом действия, улучшение диагностических методик и сопроводительной терапии привели к улучшению показателей выживаемости больных, снижению риска токсических осложнений и летальности, связанной с трансплантацией [32]. Результаты исследования французской группы, опубликованного в 2018 г., свидетельствуют о том, что летальность, связанная с трансплантацией, в первые 100 дней после ауто-ТГСК у больных ММ с тяжелым поражением почек составила 6%. Для сравнения, данный показатель для пациентов ММ с нормальной функцией почек не превышает 1–3% [33, 34].

В проведенном нами исследовании летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала, хотя ранний посттрансплантационный период сопровождался тяжелыми осложнениями. Показатели 5-летней ВВП (см. рисунок) и общей выживаемости высоки и составляют 59 и 93% соответственно при медиане наблюдения 53 мес. Отсутствие летальности, связанной с трансплантацией, может быть объяснено не только селекцией больных, но и улучшением диагностических методик и сопроводительной терапии, своевременной и слаженной работой медперсонала.

Заключение

По результатам настоящего исследования проведение высокодозной терапии мелфаланом с последующей ауто-ТГСК больным ММ с диализ-зависимой ПН позволило улучшить противоопухолевый ответ (71% ПР, 29% ОХЧР) и достичь минимального почечного ответа в 14% случаев. Больным, у которых достигнут минимальный почечный ответ, прекращен гемодиализ, наблюдение за ними продолжается, потребность в проведении заместительной почечной терапии отсутствует в течение 24–100 мес. У больных, предтрансплантационное кондиционирование которым проведено с применением мелфалана в дозе 200 мг/м², отмечено более частое развитие кардиальной патологии, энцефалопатии, пневмонии по сравнению с пациентами, получившими меньшую дозу мелфалана (100–140 мг/м²).

Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения больных ММ, осложненной ОПП III стадии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group.* *Eur J Haematol.* 2000;65(3):175–81. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x
- Mendeleva LP, Solovev MV, Alexeeva A, et al. Multiple Myeloma in Russia (First Results of the Registration Trial). *Blood.* 2017;130(S1):5408.
- Lopes JA, Jorge S, Silva S, et al. Prognostic utility of the acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in myeloablative

- haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(10):1005-6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705860
5. Ando M, Mori J, Ohashi K, et al. Comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(9):1427-34. doi: 10.1038/bmt.2009.377
 6. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi: org/10.1038/kisup.2012.1
 7. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: When MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
 8. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: A retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):850. doi: 10.1093/ndt/gfw056
 9. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):36-47. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.009
 10. Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? *Biomed Res Int.* 2014;2014:167125. doi: 10.1155/2014/167125
 11. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):786-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
 12. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):745-54. doi: 10.2215/CJN.04590908
 13. Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив.* 2015;87(7):72-6 [Biryukova LS, Rehtina IG, Mendeleeva LP. Dialysis-dependent Renal Failure in Patients With Multiple Myeloma: Reversibility Factors. *Therapeutic Archive.* 2015;87(7):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20158772-76
 14. Roussou M, Kastritis E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(5):890-5. doi: 10.1080/10428190801930506
 15. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):64-72. doi: 10.1093/ndt/gfv283
 16. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086
 17. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.* 2014;25(1):195-200. doi: 10.1093/annonc/mdt483
 18. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res.* 1996;2(6):947-52.
 19. Bird JM, Fuge R, Sirohi B, et al. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British society of blood and marrow transplantation study. *Br J Haematol.* 2006;134(4):385-90. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06191.x
 20. Lee C-K, Zangari M, Barlogie B, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(8):823-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704440
 21. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol.* 2005;75(1):27-33. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00446.x
 22. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol.* 2001;114(4):822-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x
 23. 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–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 24. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group (2006). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284
 25. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976-84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791
 26. Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood.* 1998;91(10):3662-70.
 27. Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, et al. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. *Leukemia.* 2000;14(7):1310-3. doi: 10.1038/sj.leu.2401819
 28. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(7):812-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.03.021
 29. Waszczuk-Gajda A, Lewandowski Z, Drozd-Sokołowska J, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in dialysis-dependent multiple myeloma patients-DAUTOS Study of the Polish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2018;101(4):475-85. doi: org/10.1111/ejh.13101
 30. Augeul-Meunier K, Chretien ML, Stoppa AM, et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplantation.* 2018;53(6):749-55. doi: 10.1038/s41409-018-0122-8
 31. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplantation.* 2015;50(1):95-9. doi: 10.1038/bmt.2014.226
 32. Li AY, Atenafu EG, Bernard RS, et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras. *Bone Marrow Transplantation.* 2020;55(3):578-85. doi: 10.1038/s41409-019-0697-8
 33. 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
 34. Mai EK, Benner A, Bertsch U, 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(5):731-41. doi: 10.1111/bjh.13994

Поступила 13.04.2020