

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Эффективность режимов комбинированной лекарственной предтрансплантационной подготовки у пациентов с однократной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

Efficacy of Combined Drug Pre-transplant Conditioning Regimens in Multiple Myeloma Patients with Single Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

И.И. Кострома¹, А.С. Жук², Ж.Ю. Сидорова^{1,3}, Р.Р. Сабитова¹, А.Ю. Аксенова⁴, О.Б. Белопольская⁴, С.С. Бессмельцев¹, С.В. Сидоркевич¹, С.В. Грицаев¹

II Kostroma¹, AS Zhuk², ZhYu Sidorova^{1,3}, RR Sabitova¹, AYu Aksenova⁴, OB Belopolskaya⁴, SS Bessmeltsev¹, SV Sidorkevich¹, SV Gritsaev¹

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

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Кронверкский пр-т, д. 49, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

² ITMO National Research University, 49 lit. A Kronverkskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197101

³ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», микрорайон Орлова роща, д. 1, Гатчина, Ленинградская область, Российская Федерация, 188300

³ BP Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Center “Kurchatov Institute”, 1 Orlova roshcha microdistrict, Gatchina, Leningrad Region, Russian Federation, 188300

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁴ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

Цель. Промежуточный анализ результатов применения режимов кондиционирования, включающих карфилзомиб либо тиотепа, в сравнении со стандартным режимом мелфалана в дозе 200 мг/м² у пациентов с однократной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при множественной миеломе (ММ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 67 однократных аутоТГСК, выполненных в период с 2017 по 2021 г. Сравнивались варианты ответа согласно критериям IWGMG в пред- и посттрансплантационный периоды, а также показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных ММ. Назначались три варианта режимов кондиционирования: мелфалан в дозе 200 мг/м² (Mel200), мелфалан в комбинации с карфилзомибом (Mel/Karfil) и мелфалан в комбинации с тиотепой (Mel/Thio). В дополнительной выборке из 12 больных ММ методом секвенирования следующего поколения проведен поиск наследуемых и соматических мутаций, связанных с эффективностью ингибиторов протеасом. Для этого использовали ДНК лимфоцитов периферической крови и плазматических клеток костного мозга.

Результаты. Установлена сопоставимость показателей медианы ВБП в группах больных ММ, у которых использовались режимы кондиционирования Mel200

ABSTRACT

Aim. To conduct an interim outcome analysis of conditioning regimens with carfilzomib or thiotepa compared to standard melphalan 200 mg/m² regimen in multiple myeloma (MM) patients with single autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials & Methods. The retrospective analysis focused on outcomes of 67 single auto-HSCTs performed from 2017 to 2021. Responses as well as progression-free (PFS) and overall survival (OS) rates were compared in MM patients per IWGMG criteria in pre- and post-transplant periods. Three conditioning regimens were assigned: melphalan 200 mg/m² (Mel200), melphalan/carfilzomib combination (Mel/Karfil), and melphalan/thiotepa combination (Mel/Thio). In an additional cohort of 12 MM patients, next-generation sequencing assay was used to detect inherited and somatic mutations associated with proteasome inhibitor efficacy. For this purpose, DNA of peripheral blood lymphocytes and bone marrow plasma cells were examined.

Results. PFS medians were comparable in MM patients treated with Mel200 ($n = 40$) and Mel/Karfil ($n = 10$) conditioning regimens, they were 32 and 23 months, respectively ($p = 0.241$). In these cohorts, OS median was not reached, and the curves showed no significant differences ($p = 0.050$). Out of 10 MM patients treated with Mel/Karfil, six received melphalan 140 mg/m², the remaining 4 patients

($n = 40$) и Mel/Karfil ($n = 10$), — 32 и 23 мес. соответственно ($p = 0,241$). Медиана ОВ в этих группах не достигнута, кривые без статистически значимых различий ($p = 0,050$). Из 10 больных ММ, получавших комбинацию Mel/Karfil, у 6 доза мелфалана составила 140 мг/м², у остальных 4 — 200 мг/м². Частота полного ответа (ПО) в группах Mel200 и Mel/Karfil увеличилась в 2 раза после выполнения аутоТГСК — с 35,5 до 74,2 % и с 25 до 50 % соответственно. Наихудшие показатели медианы ВБП и ОВ оказались в группе с режимом кондиционирования Mel/Thio — 12 и 17 мес. соответственно, а частота ПО после аутоТГСК не изменилась. Наилучшая медиана ВБП ассоциировалась с ПО, нежели с очень хорошим частичным и частичным ответом после аутоТГСК, — 48, 21 и 23 мес. соответственно ($p = 0,001$). Экзомное секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови и костномозговых плазматических клеток показало наличие полиморфных вариантов в генах, связанных с ответом на противоопухолевые лекарственные препараты.

Заключение. Использование в составе режима кондиционирования Mel/Karfil мелфалана в редуцированной дозе 140 мг/м² и статистическая сопоставимость с режимом Mel200 позволяют предположить эффективность данной комбинации у больных ММ со сниженной функцией почек, что требует подтверждения. Отсутствие преимущества комбинированного режима кондиционирования по сравнению со стандартным может быть следствием потери чувствительности плазматических клеток к ингибиторам протеасом. Полученные данные дают основание для модификации исследовательского протокола с акцентом на изучение эффективности и безопасности режима кондиционирования Mel/Karfil с дозой мелфалана 200 мг/м² в зависимости от биологического фенотипа плазматических клеток.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования, мелфалан, карфилзомиб, тиотепа.

Получено: 15 июня 2022 г.

Принято в печать: 2 декабря 2022 г.

Для переписки: Иван Иванович Кострома, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; e-mail: obex@rambler.ru

Для цитирования: Кострома И.И., Жук А.С., Сидорова Ж.Ю. и др. Эффективность режимов комбинированной лекарственной предтрансплантационной подготовки у пациентов с однократной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):88–95.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-88-95

received 200 mg/m². Complete response (CR) rate in the Mel200 and Mel/Karfil groups increased two-fold after auto-HSCT: from 35.5 % to 74.2 % and from 25.0 % to 50.0 %, respectively. The worst PFS and OS medians were in the Mel/Thio group, i.e., 12 and 17 months, respectively, and CR rate after auto-HSCT remained unchanged. The best PFS was associated with CR rather than very good partial or partial response after auto-HSCT, they were 48, 21, and 23 months, respectively ($p = 0.001$). Exome sequencing of DNA of peripheral blood lymphocytes and bone marrow plasma cells revealed polymorphic variants in the genes associated with chemotherapy response.

Conclusion. The outcomes of Mel/Karfil, the regimen containing the reduced dose of melphalan 140 mg/m², and the statistical comparability with the Mel200 regimen suggest that this combination can be effective in the treatment of MM patients with impaired renal function, which still needs to be further confirmed. No advantage of the combined conditioning regimen over the standard one can be accounted for by the loss of plasma cell sensitivity to proteasome inhibitors. The obtained data provide ground for modifying the study protocol with a particular focus on evaluating the efficacy and safety of conditioning regimen Mel/Karfil with melphalan 200 mg/m² depending on biologic phenotype of plasma cell.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen, melphalan, carfilzomib, thiotepa.

Received: June 15, 2022

Accepted: December 2, 2022

For correspondence: Ivan Ivanovich Kostroma, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; e-mail: obex@rambler.ru

For citation: Kostroma II, Zhuk AS, Sidorova ZhYu, et al. Efficacy of Combined Drug Pre-transplant Conditioning Regimens in Multiple Myeloma Patients with Single Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2023;16(1):88–95. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-88-95

ВВЕДЕНИЕ

Следствием стратификации больных с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) на кандидатов и не кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является инициация последовательного

проведения индукционных и консолидирующих курсов с дальнейшей поддерживающей терапией у той части пациентов, которые по возрасту и соматическому статусу могут быть претендентами на агрессивную терапию [1, 2]. Исходя из того, что принципиальной целью лечения больных с впервые диагностированной ММ рассматривается достижение устойчивого отри-

цательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) [3], тактика этапности терапии представляется вполне оправданной. В таком случае как минимум ожидается нарастающее улучшение качества ответа с постепенным снижением объема плазматических клеток до максимально возможного уровня, что выражается в улучшении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [4].

АутоТГСК — принципиальный вид консолидирующей терапии. В настоящее время это одна из немногих имеющихся в арсенале врача-гематолога опций применения противоопухолевых препаратов для лечения больных ММ и единственная, которая предполагает высокодозную химиотерапию. Несмотря на несомненный приоритет мелфалана в дозе 200 мг/м² по сравнению со 100 мг/м² [5], продолжают множественные попытки усиления циторедуктивной составляющей режима предтрансплантационной подготовки (режима кондиционирования) посредством увеличения дозы мелфалана или добавления второго, дополнительного, препарата. Анализ публикаций последних лет, посвященных данной проблеме, свидетельствует о противоречивости получаемых результатов. Наряду с улучшением ВБП больных ММ с неблагоприятными хромосомными абберациями нередко констатируется отсутствие ожидаемого клинико-лабораторного преимущества [6–9].

В качестве возможных составляющих режима кондиционирования в совокупности со стандартно назначаемым мелфаланом используются и другие цитостатические средства (например, бусульфан [6, 7]) или препараты, обладающие непосредственным противомиеломным свойством (в частности, ингибиторы протеасом [8, 9]). К сожалению, в рандомизированном исследовании III фазы не показано значимого увеличения частоты полного ответа (ПО) и МОБ-отрицательного статуса в совокупности с отсутствием улучшения ВБП и ОВ при дополнительном к 200 мг/м² мелфалана 4-кратном введении бортезомиба по 1 мг/м² [8]. С учетом этих данных нами принято решение о целесообразности проведения промежуточного анализа собственных результатов включения в состав режима кондиционирования ингибитора протеасом второго поколения, а именно карфилзомиба.

Цель настоящего исследования — промежуточный анализ результатов применения режимов кондиционирования, включающих карфилзомиб либо тиотефу, в сравнении со стандартным режимом мелфалана в дозе 200 мг/м² у пациентов с однократной аутоТГСК при ММ. Предпринятый промежуточный анализ, возможно, позволит определить необходимость корректировки исследовательского протокола и/или оправданности его дальнейшего продолжения с учетом наметившихся тенденций, в частности, в показателях выживаемости больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с ретроспективным характером исследования для единообразия условий выполнения аутоТГСК, включая прежде всего технологию заготовки и хранения трансплантата, а также однотипность сопут-

ствующей терапии, был выбран временной период с 2017 по 2021 г.

Обязательным критерием отбора историй болезни из базы данных было указание на выполнение однократной аутоТГСК с использованием одного из следующих четырех режимов кондиционирования: мелфалан в дозе 200 мг/м² (Mel200), мелфалан в дозе 140 мг/м² (Mel140), мелфалан в комбинации с карфилзомибом (Mel/Karfil) и мелфалан в комбинации с тиотефой (Mel/Thio) [10].

Во всех проанализированных случаях комбинированного режима кондиционирования Mel/Thio доза мелфалана составила 140 мг/м².

В группе с режимом кондиционирования Mel/Karfil мелфалан использовался в дозе 140 или 200 мг/м². Карфилзомиб вводился внутривенно в течение двух последовательных дней: 20 мг/м² в 1-й день и 27 мг/м² во 2-й день.

Перед выполнением трансплантации пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечебной процедуры, а также использование клинических и лабораторных данных для дальнейшей обработки и публикации.

Эффективность режима кондиционирования, в частности улучшение варианта ответа или отсутствие такового, оценивали по результатам контрольного обследования, проводимого в период с +60-го по +90-й день, т. е. непосредственно перед началом консолидирующих курсов или поддерживающей терапии.

Вариант ответа определяли согласно критериям Международной рабочей группы по ММ (IMWG).

Информация о посттрансплантационном статусе заболевания и состоянии больных, которые не наблюдались в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, получена от лечащих врачей.

Анализ показателей ВБП и ОВ проводили с помощью статистической программы GraphPad Prism, версия 6.0. Срок жизни для построения кривых выживаемости рассчитывали от даты выполнения аутоТГСК. Для построения кривых выживаемости использовался метод Каплана—Мейера.

Для поиска наследуемых и соматических мутаций, связанных с эффективностью ингибиторов протеасом, использовалась ДНК 12 больных ММ, выделенная из плазматических клеток костного мозга и лимфоцитов периферической крови. Плазматические клетки выделяли с помощью магнитных частиц, конъюгированных с антителами к CD138. Секвенирование осуществляли с помощью прибора HiSeq 2500 или HiSeq 4000 (Illumina, США). Для биоинформатического анализа данных секвенирования применялся алгоритм, включающий стандартные этапы обработки данных, в т. ч. проверку качества и фильтрацию коротких парных прочтений, выравнивание прочтений на референсный геном человека с последующими генотипированием, аннотацией и фильтрацией вариантов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За указанный период времени аутоТГСК выполнена 88 больным ММ в суммарном количестве 102, включая 14 тандемных.

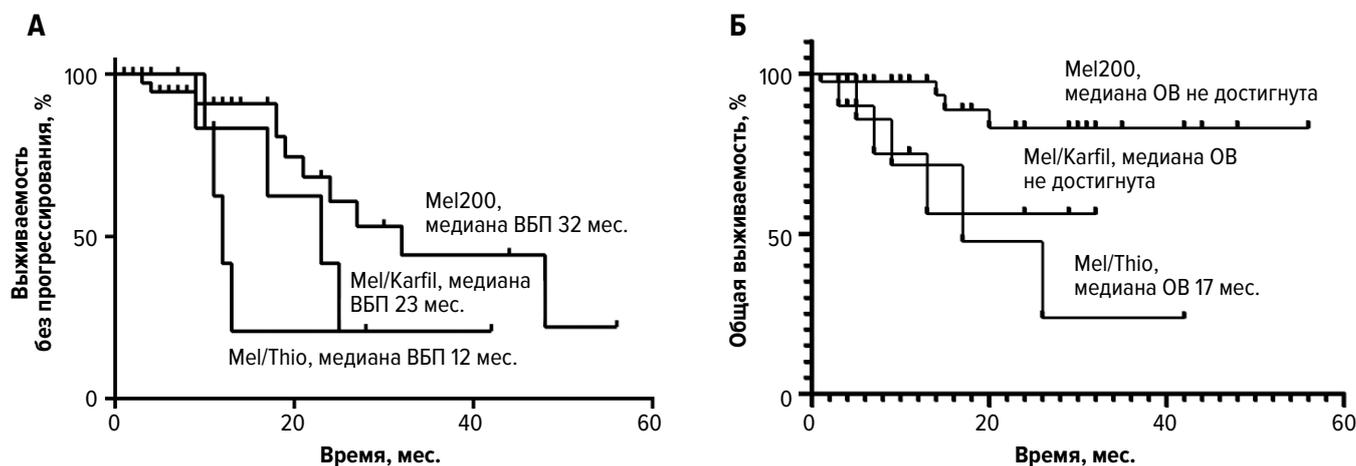


Рис. 1. (А) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и (Б) общая выживаемость (ОВ) больных MM с однократной аутоТГСК в группах с различными режимами кондиционирования

Fig. 1. (A) Progression-free survival (ВБП) and (Б) overall survival (ОВ) of MM patients with single auto-HSCT, depending on conditioning regimens

Для анализа выживаемости были отобраны данные 67 больных с медианой возраста на момент проведения аутоТГСК 56 лет (диапазон 38–70 лет).

Режимы кондиционирования Mel200, Mel140, Mel/Karfil и Mel/Thio использовались в качестве предтрансплантационной подготовки у 40, 11, 10 и 6 больных соответственно.

Медиана наблюдения за больными в группах Mel200, Mel140, Mel/Karfil и Mel/Thio составила 14 (диапазон 1–56 мес.), 8 (диапазон 2–54 мес.), 9 (диапазон 3–32 мес.) и 9 мес. (диапазон 5–42 мес.) соответственно.

Медиана ВБП больных при использовании режимов Mel200 и Mel140 составила 32 и 21 мес. соответственно ($p = 0,433$). Медиана ОВ в обеих группах не достигнута. Несмотря на отсутствие статистически значимого результата, разницу в медиане ВБП 11 мес., по нашему мнению, можно признать клинически значимой. На этом основании группа больных, получавших мелфалан в дозе 140 мг/м², из дальнейшего анализа исключена.

Согласно сформулированной цели исследования, проведено сопоставление выживаемости больных в группах с режимами кондиционирования Mel/Thio, Mel/Karfil и стандартным режимом Mel200. Медиана ВБП в соответствующих группах составила 12, 23 и 32 мес. (рис. 1, А). При этом разница достигла статистически значимой величины между показателями в группах Mel/Thio и Mel200 ($p = 0,044$). В свою очередь, медиана ВБП больных, которым в предтрансплантационный период назначался режим Mel/Karfil, статистически значимо не отличалась от таковой при применении режимов Mel/Thio и Mel200 ($p = 0,404$ и $p = 0,241$ соответственно).

Наихудшие значения медианы ОВ, так же как и при оценке ВБП, были у больных с режимом кондиционирования Mel/Thio — 17 мес. В двух других группах медиана ОВ не достигнута (рис. 1, Б). Различие оказалось статистически значимым между группами Mel/Thio и Mel200 ($p = 0,003$). Медиана ОВ в группе с режимом Mel/Karfil не отличалась от таковой в группах Mel200 и Mel/Thio ($p = 0,050$ и $p = 0,641$ соответственно).

Вариант ответа с +60-го по +90-й день в группах с режимами кондиционирования Mel200, Mel/Karfil и Mel/Thio оценен у 31, 8 и 6 больных соответственно.

В группе Mel200 частота ПО, очень хорошего частичного (охЧО) и частичного ответов (ЧО) перед аутоТГСК была констатирована у 35,5, 29,0 и 35,5 % больных соответственно, а после выполнения трансплантации — у 74,2, 16,1 и 9,7 % больных соответственно.

У пациентов, которым при проведении аутоТГСК назначался режим Mel/Karfil, частота ПО, охЧО и ЧО до трансплантации составляла 25,0, 12,5 и 62,5 %, а после ее выполнения — 50,0, 12,5 и 37,5 % соответственно.

До применения режима Mel/Thio ПО, охЧО и ЧО имели место у 16,7, 33,3 и 50,0 % больных соответственно. После аутоТГСК частота ПО не изменилась — 16,7 %, охЧО достигнут у 50 % пациентов. У 1 (16,7 %) больного в связи с появлением параоссальной плазмцитомы на фоне отсутствия продукции парапротеина, оцененного методами иммуноэлектрофореза и иммунофиксации, констатирован смешанный вариант ответа. В другом наблюдении имело место прогрессирование заболевания.

Динамика вариантов ответа в пред- и посттрансплантационный периоды представлена на рис. 2.

Таким образом, наибольший прирост числа случаев с ПО зафиксирован в группах с режимами кондиционирования Mel200 (с 35,5 до 74,2 %) и Mel/Karfil (с 25 до 50 %), но отсутствовал при использовании режима Mel/Thio.

При анализе влияния варианта ответа, оцененного непосредственно после проведения аутоТГСК и до начала следующих этапов лечения, установлено, что показатели ВБП были наилучшими в случае достижения ПО, нежели охЧО или ЧО, — 48, 21 и 23 мес. соответственно ($p = 0,001$) (рис. 3).

По результатам секвенирования ДНК лимфоцитов в периферической крови в дополнительной выборке из 12 больных MM обнаружены различные мутации в генах *ABCB1*, *MGST3*, *XPO1*, *PSMD1*, *PSMD2*, *PSMD6*, *PSMD12*, *PSMC1*, *PSMC6* и др. (рис. 4, А).

У 7 (58 %) больных выявлено несколько наследуемых однонуклеотидных замен, оказывающих

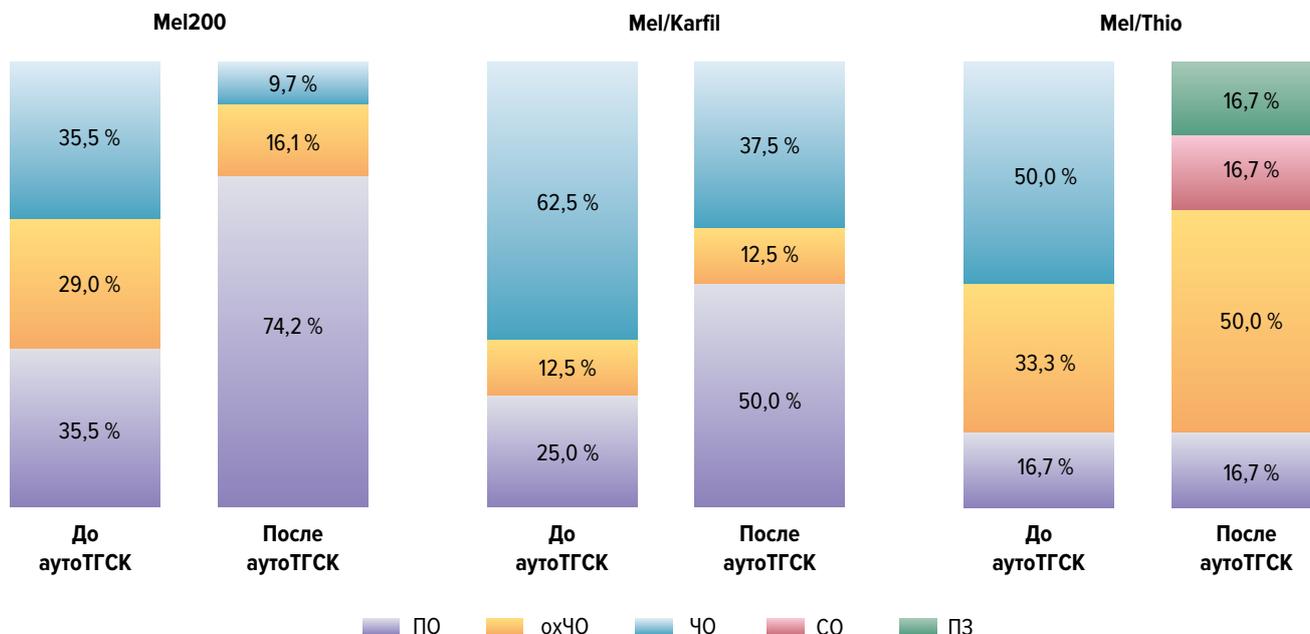


Рис. 2. Варианты и частота ответов до и после однократной аутоТГСК в группах с различными режимами кондиционирования аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; oxЧО — очень хороший частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СО — смешанный ответ; ЧО — частичный ответ.

Fig. 2. Variants and rates of responses before and after single auto-HSCT, depending on conditioning regimens аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; oxЧО — very good partial response; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СО — mixed response; ЧО — partial response.

влияние на протеасомные ингибиторы, по данным фармакогенетических исследований (база данных PharmGKB). Так, у одного из больных были обнаружены однонуклеотидный интронный полиморфизм rs4553808 в гене *CTLA4* (генотип AG), мутация rs833061 в регуляторной области гена *VEGFA* (генотип CT) и миссенс-мутация rs1870377 в гене *KDR* (генотип AT). Последняя из мутаций определена еще у 5 больных, у 4 из которых также присутствовала миссенс-мутация rs2305948 в гене *KDR* (генотип CT). Различные варианты, в основном локализующиеся в регуляторных областях генов *ATF4*, *IGF1*, *PSMD12*, *XBP1* и *NRAS*, были обнаружены при секвенировании ДНК плазматических клеток костного мозга у 4 больных.

Результаты секвенирования представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность аутоТГСК, как и любого другого вида лечения больных ММ, определяется чувствительностью клональных плазматических клеток к используемому препарату, в данном случае — к стандартно назначаемому в качестве режима кондиционирования мелфалану.

Усилить циторедуктивное воздействие режима предтрансплантационной подготовки можно при выполнении тандемной трансплантации, предполагающей две последовательные аутоТГСК с междо-трансплантационным интервалом до 6 мес., либо путем включения в состав режима кондиционирования дополнительного лекарственного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью с мелфаланом.

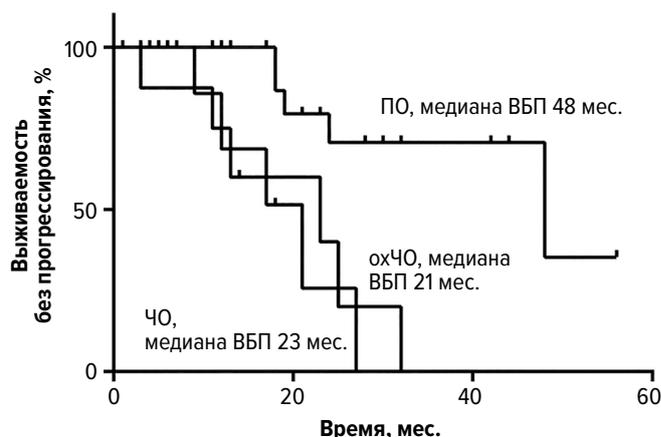


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных ММ после однократной аутоТГСК и последующих этапов лечения в группах с различными вариантами ответа ВБП — выживаемость без прогрессирования; oxЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Fig. 3. Progression-free survival of MM patients after single auto-HSCT and further treatment stages, depending on response variants ВБП — progression-free survival; oxЧО — very good partial response; ПО — complete response; ЧО — partial response.

Цель обоих подходов одна, а именно создание условий для максимального увеличения длительности периода без прогрессирования заболевания с отсутствием необходимости в назначении новых, противорецидивных схем противоопухолевой терапии.

Пример успешного применения в качестве режима кондиционирования комбинированной схемы Bu/Mel у больных ММ с цитогенетическими абберациями высокого риска приведен в исследовании N. Saini и

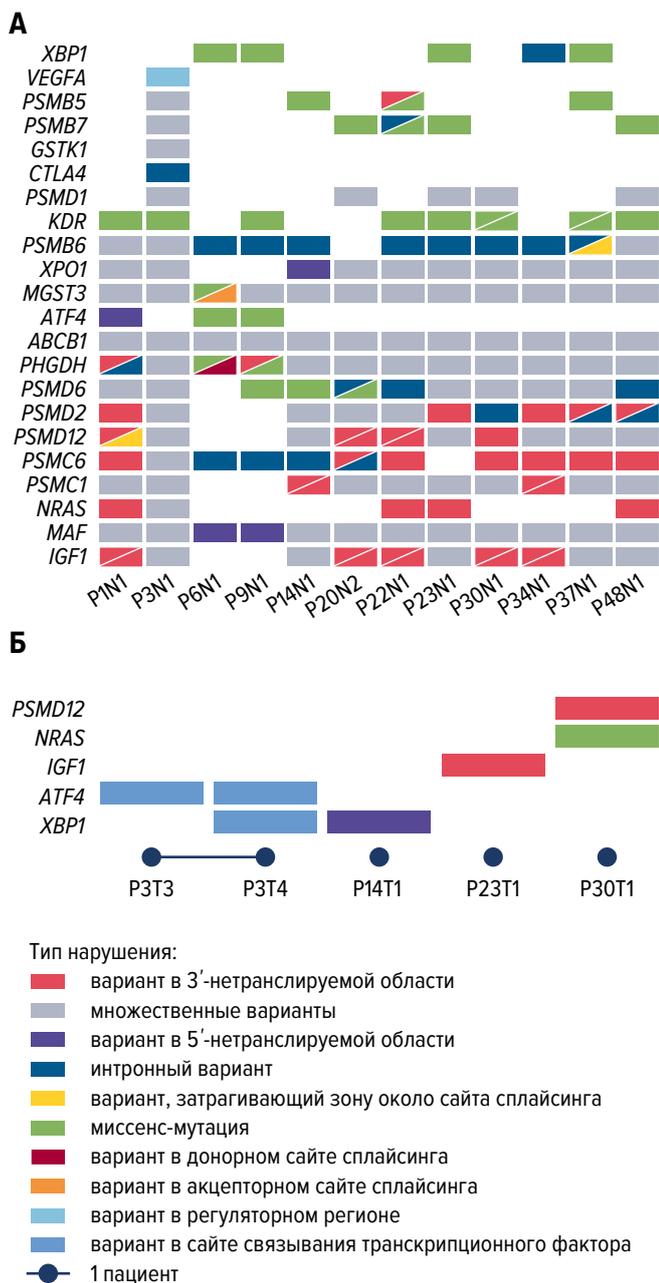


Рис. 4. (А) Наследуемые варианты в генах, связанных с чувствительностью к бортезомибу или карфилзомибу. (Б) Соматические мутации в генах, нарушения в которых связаны с чувствительностью к бортезомибу или карфилзомибу

Fig. 4. (A) Inherited variants in genes associated with sensitivity to bortezomib or carfilzomib. (B) Somatic mutations in genes associated with sensitivity to bortezomib or carfilzomib

соавт. [6]. Внутривенно вводимый в течение 5 дней бусульфан в сочетании с 2-кратным внутривенным введением мелфалана в суммарной дозе 140 мг/м² сравнивали с монорежимом мелфалана в однократно назначаемой дозе 200 мг/м². Медиана ВБП в группах Bu/Mel и Mel200 составила 44,7 и 25,7 мес. соответственно ($p = 0,044$). Медиана ОВ в обеих группах не достигнута. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, число больных, получивших консолидирующие курсы в посттрансплантационный период, оказалось больше в группе Bu/Mel. В этой же группе была больше медиана длительности поддерживающей терапии и у мень-

шего числа пациентов ее отменили из-за прогрессирования заболевания. Раннее прогрессирование ММ также чаще наблюдалось в группе Mel200. Тем самым можно подчеркнуть важность влияния характера и длительности посттрансплантационной терапии на показатели эффективности аутоТГСК в целом [11].

В рандомизированном исследовании II фазы S. Farag и соавт. [7] сравнивали эффективность комбинированного режима кондиционирования, подразумевавшего 2-кратное введение бендамустина по 200 мг/м² и мелфалана по 100 мг/м², и стандартного режима Mel200. При неблагоприятном цитогенетическом варианте ММ или достижении ЧО после аутоТГСК планировалось провести повторную трансплантацию со сменой режима кондиционирования на противоположный исходному. В последующем больные переводились на поддерживающий прием леналидомида. Суммарная частота строгого ПО и ПО была значимо больше в группе Benda/Mel — 70,0 vs 51,5 % в группе Mel200 ($p = 0,039$). При этом частота случаев с МОБ-отрицательным статусом ($< 10^{-5}$) в группах не различалась — 45,5 vs 37,9 % соответственно ($p = 0,38$). Не отмечено улучшения 12-месячной ВБП, которая составила 95 и 91 % соответственно ($p = 0,551$). По мнению авторов, комбинированный режим кондиционирования Benda/Mel может использоваться в качестве стандартного для улучшения качества ответа после аутоТГСК при ММ.

В свою очередь, M. Roussel и соавт. [8] не только не выявили улучшения показателей ВБП и ОВ при дополнительном внутривенном введении бортезомиба, но и не обнаружили разницы в частоте строгого ПО и ПО (22,1 vs 20,5 % при режиме кондиционирования Mel200; $p = 0,844$) на +60-й день, так же как и в частоте МОБ-отрицательного статуса (41,3 vs 39,4 % соответственно; $p = 0,864$). Полученные авторами данные легли в основу вывода о том, что комбинация бортезомиба с мелфаланом в режиме кондиционирования не увеличивает частоту ПО после аутоТГСК при ММ.

По результатам анализа собственных данных можно отметить низкую эффективность комбинации мелфалана с тиотепой. Не исключено, что неудача могла быть отчасти следствием сниженной дозы мелфалана, назначаемого по 140 мг/м², которая не компенсировалась в достаточной мере дозой вводимой тиотепы в отличие, например, от бусульфана в исследовании N. Saini и соавт. [6]. Другая вероятная причина — низкая частота ПО в предтрансплантационный период, возможно, по причине отсутствия назначения новых лекарственных препаратов, таких как моноклональные анти-CD38-антитела и/или ингибиторы протеасом второго поколения, в индукционный период [12, 13].

Основанием для включения карфилзомиба в состав режима кондиционирования послужило сообщение L. Costa и соавт. [9] о результатах клинического исследования I-II фазы у больных с рецидивами и рефрактерным течением ММ. В I фазе определялась максимально переносимая доза карфилзомиба, для чего препарат вводился в течение 2 последовательных дней в дозах 20/27, 27/27, 27/36, 27/45 и 27/56 мг/м². Доза мелфалана была стандартной — 200 мг/м². Поскольку максимально переносимая доза не была

достигнута, для II фазы исследования была выбрана схема с введением карфилзомиба в дозе 27/56 мг/м². Первичной целью II фазы исследования была частота достижения оХЧО и выше после аутоТГСК, которая составила 59,1 %.

В настоящем исследовании мелфалан первым 6 больным вводили в дозе 140 мг/м², а последующим 4 — в дозе 200 мг/м². Доза карфилзомиба у всех пациентов была 20 мг/м² в 1-й день и 27 мг/м² во 2-й день режима кондиционирования. Суммарное число больных с ПО и оХЧО составило 62,5 % ($n = 5$). При этом количество ПО увеличилось по сравнению с предтрансплантационным периодом в 2 раза ($n = 4$) за счет трансформации части ЧО в ПО.

Несмотря на сопоставимость частоты по крайней мере оХЧО с данными L. Costa и соавт. [9], интерпретировать полученные результаты сложно, прежде всего из-за разных вариантов заболевания и по причине отсутствия данных о цитогенетическом риске у основной части больных в нашем исследовании (в оригинальном исследовании их было 13 %). Последнее затрудняет также корректное толкование трансформации ЧО, в частности, были ли это случаи с прогностически неблагоприятными хромосомными aberrациями. Данный факт приобретает принципиальное значение, учитывая другие клинические и лабораторные находки, а именно связь показателей ВБП с вариантом ответа [14, 15] и обнаружение у больных мутаций, сопряженных с чувствительностью плазматических клеток к ингибиторам протеасом.

ВБП и ОВ больных ММ из группы Mel/Karfil статистически значимо не отличались от таковых в двух других анализируемых группах. Это дает основание предположить сопоставимость эффективности комбинированного режима кондиционирования Mel/Karfil со стандартным режимом Mel200. Дополнительным подтверждением может служить идентичное увеличение частоты ПО в 2 раза при использовании обоих режимов. Данное заключение не противоречит выводам других авторов [6–9].

Вместе с тем, учитывая тот факт, что у большинства пациентов ($n = 6$) в комбинированном режиме кондиционирования доза мелфалана составляла 140 мг/м², заключение следует расширить, добавив тезис о том, что комбинация Mel/Karfil с редуцированной дозой мелфалана может быть использована в качестве предтрансплантационного режима в случаях со сниженной функцией почек. Обоснование — данные о приоритете карфилзомиба по сравнению с бортезомибом у больных с рецидивами и рефрактерным течением ММ с нарушением функции почек [16]. Сформулированное положение требует дальнейшего подтверждения в исследованиях.

Результаты высокопроизводительного секвенирования свидетельствуют о высокой частоте у больных ММ наследуемых генетических нарушений, которые могут быть сопряжены как с устойчивостью, так и, напротив, с чувствительностью плазматических клеток к ингибиторам протеасом. Так, следствием мутаций в гене *ABCB1*, кодирующем белок из семейства ABC-транспортёров, которые осуществляют транспорт ксенобиотиков из клетки во внеклеточную среду, может быть снижение внутриклеточной

концентрации лекарственного препарата, а значит, неблагоприятное течение ММ [17, 18]. Сообщается также о связи повышенной экспрессии гена *MGST3* с устойчивостью к бортезомибу, что также обусловлено вовлечением микросомальной глутатион-S-трансферазы, кодируемой геном *MGST3*, во внутриклеточный метаболизм ксенобиотиков [19]. Наряду с этим известны данные о высокой частоте ответа на карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон у больных ММ при наличии мутации rs833061 (генотипы СТ и ТТ) в регуляторной области гена *VEGFA*, миссенс-мутации rs1870377 (генотип АТ) и миссенс-мутации rs2305948 (генотип СТ) в гене *KDR* [20].

Следует отметить, что некоторые генетические изменения были зарегистрированы непосредственно в миеломных (плазматических) клетках костного мозга больных. В частности, снижение чувствительности к бортезомибу может быть результатом усиления экспрессии гена *IGF1* [21], так же как и активации сигнального пути MAPK по причине мутированного статуса гена *NRAS* [22, 23]. Устойчивость к ингибиторам протеасом нередко опосредована снижением экспрессии генов *ATF4* и *XBP1* [24–26].

Совокупность результатов выполненного исследования дает нам основание считать целесообразным продолжить исследование, основываясь прежде всего на результатах молекулярно-генетических исследований, при выполнении которых у части больных ММ были обнаружены генетические aberrации, связанные с чувствительностью опухолевых клеток к карфилзомибу. Вопрос о том, может ли в этом случае применение комбинированного режима кондиционирования повысить эффективность аутоТГСК и, в частности, улучшить качество ответа с достижением устойчивого МОБ-отрицательного статуса у больных с хромосомными поломками высокого риска, остается открытым. Исходя из этого запланировано сравнительное изучение биологического фенотипа плазматических клеток больных ММ при использовании режимов кондиционирования Mel200 и Mel/Karfil. В последнем варианте режима мелфалан будет использоваться в дозе 200 мг/м², что, согласно собственным наблюдениям, характеризуется приемлемым профилем токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена сопоставимость клинической эффективности комбинированного режима кондиционирования, включающего карфилзомиб и стандартно назначаемый мелфалан, и режима Mel200. Учитывая использование у большинства больных в составе комбинированного режима кондиционирования мелфалана в дозе 140 мг/м², высказано предположение о возможном клиническом приоритете данного режима в случае снижения функции почек, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях. В связи с обнаружением у части больных ММ генетических aberrаций, связанных с чувствительностью плазматических клеток к карфилзомибу, признано целесообразным инициировать сравнительное исследование режимов Mel200 и Mel200/Karfil с после-

дующей оценкой эффективности аутоТГСК в группах пациентов с различным биологическим фенотипом заболевания.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Сбор материала для анализа методом NGS и секвенирование образцов проводили при поддержке гранта РФФ № 20-15-00081.

Биоинформатический анализ, проведенный А.С. Жук, выполнен при государственной финансовой поддержке ведущих университетов РФ в рамках программы ITMO Fellowship and Professorship Program.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Грицаев, А.Ю. Аксенова.

Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, Р.Р. Сабитова, Ж.Ю. Сидорова, А.С. Жук, О.Б. Белопольская.

Предоставление материалов исследования: И.И. Кострома, Ж.Ю. Сидорова, А.С. Жук, О.Б. Белопольская.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: И.И. Кострома, А.С. Жук, О.Б. Белопольская, А.Ю. Аксенова, С.В. Грицаев.

Окончательное одобрение рукописи: С.В. Грицаев, С.В. Сидоркевич, С.С. Бессмельцев, А.Ю. Аксенова.

Административная поддержка: С.В. Сидоркевич, С.С. Бессмельцев, С.В. Грицаев, А.Ю. Аксенова.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Научному парку СПбГУ (РЦ «Развитие молекулярных и клеточных технологий», РЦ «Биобанк»), а также научной лаборатории биологии амилоидов СПбГУ (проекты № 93025998 и 92561695).

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;61(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;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24. (In Russ)]
3. Goicoechea E, Puig N, Cedenae MT, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. Blood. 2021;137(1):49–60. doi: 10.1182/blood.202006731

4. Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. Am J Haematol. 2022;97(Suppl 1):S3–S25. doi: 10.1002/ajh.26512.
5. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood. 2010;115(10):1873–9. doi: 10.1182/blood-2009-09-241737.
6. Saini N, Bashir O, Milton D, et al. Busulfan and melphalan conditioning is superior to melphalan alone in autologous stem cell transplantation for high-risk MM. Blood Adv. 2020;4(19):4834–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002590.
7. Farag S, Bacher U, Jeker B, et al. Adding bendamustine to melphalan before ASCT improves CR rate in myeloma vs. melphalan alone: A randomized phase-2 trial. Bone Marrow Transplant. 2022;57(6):990–7. doi: 10.1038/s41409-022-01681-y.
8. Roussel M, Lauwers-Cances V, Macro M, et al. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning regimen in frontline multiple myeloma: an IFM randomized phase 3 study. Blood. 2022;139(18):2747–57. doi: 10.1182/blood.202104635.
9. Costa L, Landau H, Chhabra S, et al. Phase 1/2 trial of carfilzomib plus high-dose melphalan preparative regimen for salvage autologous hematopoietic cell transplantation followed by maintenance carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(7):1379–85. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.036.
10. Грицаев С.В., Кострома И.И., Жернякова А.А. и др. Опыт применения режима кондиционирования Thio/Mel перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2019;12(3):282–8. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288. [Gritsaev SV, Kostroma II, Zhernyakova AA, et al. Experience with the Use of Thio/Mel Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Clinical oncology. 2019;12(3):282–8. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288. (In Russ)]
11. Karam D, Gertz M, Lacy M, et al. Impact of maintenance therapy post autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in early and delayed transplant. Bone Marrow Transplant. 2022;57(5):803–9. doi: 10.1038/s41409-022-01631-8.
12. Roussel M, Lauwers-Cances V, Willems S, et al. Up-front carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with transplant for patients with multiple myeloma: the IFM KRd final results. Blood. 2021;138(2):113–21. doi: 10.1182/blood.2021010744.
13. Bazarbachi A, Hamed R, Malard F, et al. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. Blood Cancer J. 2022;12(3):47. doi: 10.1038/s41408-022-00645-1.
14. Lahuerta J, Mateos M, Martinez-Lopez J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. J Clin Oncol. 2008;26(35):5775–82. doi: 10.1200/JCO.2008.17.9721.
15. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. Blood. 2009;114(15):3139–46. doi: 10.1182/blood-2009-03-201053.
16. Kumar S, Fu A, Niesvizky R, et al. Renal response in real-world carfilzomib- vs bortezomib-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2021;5(2):367–76. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001059.
17. Hodges L, Markova S, Chinn L, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). Pharmacogenet Genomics. 2011;21(3):152–61. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c.
18. Hassen W, Kassambara A, Reme T, et al. Drug metabolism and clearance system in tumor cells of patients with multiple myeloma. Oncotarget. 2015;6(8):6431–47. doi: 10.18632/oncotarget.3237.
19. Soriano G, Besse L, Li N, et al. Proteasome inhibitor-adapted myeloma cells are largely independent from proteasome activity and show complex proteomic changes, in particular in redox and energy metabolism. Leukemia. 2016;30(11):2198–207. doi: 10.1038/LEU.2016.102.
20. Sissung T, Peer C, Korde N, et al. WD. Carfilzomib and lenalidomide response related to VEGF and VEGFR2 germline polymorphisms. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(1):217–21. doi: 10.1007/s00280-017-3323-8.
21. Kuhn D, Berkova Z, Jones R, et al. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor to overcome bortezomib resistance in preclinical models of multiple myeloma. Blood. 2012;120(16):3260–70. doi: 10.1182/blood-2011-10-386789.
22. Shirazi F, Jones R, Singh R, et al. Activating KRAS, NRAS, and BRAF mutants enhance proteasome capacity and reduce endoplasmic reticulum stress in multiple myeloma. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(33):20004–14. doi: 10.1073/pnas.2005052117.
23. Mulligan G, Lichter D, Di Bacco A, et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. Blood. 2014;123(5):632–9. doi: 10.1182/blood-2013-05-504340.
24. Narita T, Ri M, Masaki A, et al. Lower expression of activating transcription factors 3 and 4 correlates with shorter progression-free survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus dexamethasone therapy. Blood Cancer J. 2015;5(12):e373. doi: 10.1038/bcj.2015.98.
25. Pinto V, Bergantini R, Caires H, et al. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. Cancers (Basel). 2020;12(2):407. doi: 10.3390/cancers12020407.
26. Aksenova AY, Zhuk AS, Lada AG, et al. Genome instability in multiple myeloma: facts and factors. Cancers (Basel). 2021;13(23):5949. doi: 10.3390/cancers13235949.