

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с системным AL-амилоидозом

The Role of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Systemic AL Amyloidosis

О.В. Пирогова¹, О.В. Кудяшева¹, А.Г. Смирнова¹, В.В. Порунова¹, С.В. Толстова¹, К.Р. Калимулина¹, М.В. Черноус¹, Ю.Ю. Власова¹, И.С. Моисеев¹, В.А. Добронравов², А.Д. Кулагин¹

OV Pirogova¹, OV Kudyasheva¹, AG Smirnova¹, VV Porunova¹, SV Tolstova¹, KR Kalimulina¹, MV Chernous¹, YuYu Vlasova¹, IS Moiseev¹, VA Dobronravov², AD Kulagin¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹ RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² Scientific Research Institute of Nephrology; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Aim. To assess the outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in systemic AL amyloidosis patients treated at the R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Материалы и методы. В период с 2005 по 2022 г. у 33 пациентов с системным AL-амилоидозом выполнена аутоТГСК. У 7 пациентов аутоТГСК проводилась без предшествующей индукционной терапии — «upfront». С 2012 г. у всех пациентов трансплантация выполнялась после индукционной терапии. Медиана возраста больных составила 54 года (диапазон 38–68 лет); было 17 женщин и 16 мужчин.

Materials & Methods. In the period from 2005 to 2022, auto-HSCT was performed in 33 patients with systemic AL amyloidosis. In 7 of them, auto-HSCT was not preceded by the induction therapy “upfront”. From 2012 all patients received induction therapy prior to transplantation. The median age of patients was 54 years (range 38–68 years); among them there were 17 women and 16 men.

Результаты. Частота гематологического ответа при сроке наблюдения 3 года составила 76 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 50–90 %), сердечного ответа — 27 % (95% ДИ 6–55 %), почечного ответа — 76 % (95% ДИ 41–93 %), печеночного ответа — 26 % (95% ДИ 8–50 %). 5-летние общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 71 (95% ДИ 49–85 %) и 53 % (95% ДИ 32–71 %) соответственно. Показатели ОВ в группе отсроченной аутоТГСК, т. е. после индукционной терапии, были лучше, чем в группе «upfront», — 82 (95% ДИ 60–93 %) vs 43 % (95% ДИ 10–73 %) ($p = 0,03$). На показатели ОВ оказывали влияние соматический статус пациента ($p = 0,03$), снижение фракции выброса левого желудочка до < 60 % ($p = 0,006$), стадия поражения сердца ($p = 0,016$), наличие III стадии поражения почек ($p = 0,007$). На показатели ВБП влияли статус по шкале ECOG ($p = 0,004$) и стадия поражения сердца ($p = 0,041$).

Results. The 3-year follow-up period showed hematological response rate of 76 % (95% confidence interval [95% CI] 50–90 %), heart response rate of 27 % (95% CI 6–55 %), renal response rate of 76 % (95% CI 41–93 %), and hepatic response rate of 26 % (95% CI 8–50 %). The 5-year overall (OS) and progression-free (PFS) survivals were 71 % (95% CI 49–85 %) and 53 % (95% CI 32–71 %), respectively. The OS parameters in the group with delayed auto-HSCT, i.e., after induction therapy, were better than in the “upfront” group: 82 % (95% CI 60–93 %) vs. 43 % (95% CI 10–73 %) ($p = 0.03$). The OS parameters were affected by health status ($p = 0.03$), reduced left ventricular ejection fraction < 60 % ($p = 0.006$), stage of heart disease ($p = 0.016$), and stage III kidney disease ($p = 0.007$). The PFS parameters depended on ECOG performance status ($p = 0.004$) and stage of heart disease ($p = 0.041$).

Заключение. Представленные данные подтверждают результаты исследований, в которых подчеркивается

Conclusion. The presented data confirm the results of the studies emphasizing the importance of induction therapy prior to auto-HSCT in the treatment of systemic AL amyloi-

важность индукционной терапии перед аутоТГСК при лечении системного AL-амилоидоза. Для выбора кандидата на аутоТГСК мы предлагаем учитывать более строгие показатели почечной функции, фракции выброса левого желудочка и статуса ECOG, а также использовать мелфалан в сниженных дозах в режиме кондиционирования у пациентов с выраженным коморбидным фоном.

Ключевые слова: системный AL-амилоидоз, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мелфалан, бортезомиб.

Получено: 24 октября 2022 г.

Принято в печать: 15 марта 2023 г.

Для переписки: Ольга Владиславовна Пирогова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(921)441-90-16; e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com

Для цитирования: Пирогова О.В., Кудяшева О.В., Смирнова А.Г. и др. Роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с системным AL-амилоидозом. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):128–36.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-128-136

dosis. More stringent parameters of renal function, left ventricular ejection fraction, and ECOG performance status can be used as criteria for auto-HSCT eligibility. Reduced melphalan doses, as conditioning regimen, can be administered to patients with pronounced comorbidity.

Keywords: systemic AL amyloidosis, autologous hematopoietic stem cell transplantation, melphalan, bortezomib.

Received: October 24, 2022

Accepted: March 15, 2023

For correspondence: Olga Vladislavovna Pirogova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(921)441-90-16; e-mail: bmt.myeloma@gmail.com, dr.pirogova@gmail.com

For citation: Pirogova OV, Kudyasheva OV, Smirnova AG, et al. The Role of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Systemic AL Amyloidosis. Clinical oncohematology. 2023;16(2):128–36. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-128-136

ВВЕДЕНИЕ

Системный амилоидоз из легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) — вариант плазмноклеточной дискразии, характеризующийся гиперпродукцией свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками или В-лимфоцитами, нарушением их агрегации и отложением в органах и тканях в виде нерастворимых амилоидных фибрилл. Накопление амилоида в тканях и органах носит системный характер и приводит к прогрессирующей органной дисфункции. Прогноз для жизни определяется тяжестью поражения сердца, в связи с чем важна ранняя диагностика.

Системный AL-амилоидоз считается редкой патологией с неблагоприятным течением. Заболеваемость составляет 9,7–14 случаев на 1 млн населения в год. По эпидемиологическим данным США, к 2015 г. выявляемость болезни удвоилась с 15,5 до 40,5 случая на 1 млн населения в год в сравнении с 2007 г., что отражает улучшение диагностики AL-амилоидоза [1]. Статистики по заболеваемости AL-амилоидозом в Российской Федерации нет.

Цель терапии системного AL-амилоидоза заключается в полном подавлении амилоидогенного клона плазматических клеток и быстром снижении продукции СЛЦ, что приводит к предотвращению дальнейшего повреждения органов и постепенному восстановлению их функции. Эффективность терапии оценивают с учетом как гематологического, так и органного ответа [2].

Подходы к терапии системного AL-амилоидоза сходны с таковыми при множественной миеломе. Используются те же группы препаратов, а также высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей

трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [3, 4].

Еще в начале 1990-х годов было продемонстрировано, что проведение аутоТГСК «upfront», т. е. без предшествующей индукционной терапии, улучшало показатели общей выживаемости (ОВ) у отдельной группы пациентов за счет глубокого подавления небольшого по размеру опухолевого клона [5].

Данные крупных центров по изучению системного AL-амилоидоза (Университет Бостона, клиника Мейо в Миннесоте, Национальный центр по изучению амилоидоза Великобритании), проводивших исследования на больших когортах пациентов, свидетельствуют о том, что частота достижения глубоких гематологических ответов после аутоТГСК составляет 68–69 %, что коррелирует с развитием последующих сердечных ответов [6–12]. Результаты, отражающие гематологический и органной ответы после аутоТГСК, представлены в табл. 1.

Мультиорганность поражения при системном AL-амилоидозе приводит к плохой переносимости ВДХТ, что отражается на высокой посттрансплантационной летальности [13]. Самые частые причины смерти после аутоТГСК — развитие полиорганной недостаточности, внезапные нарушения сердечного ритма и геморрагические осложнения. Внедрение строгих критериев отбора кандидатов на аутоТГСК и риск-адаптированная стратегия выбора дозы мелфалана в режиме кондиционирования позволили снизить трансплантационную летальность с 20 до менее 5 %. По мировым данным, примерно 10–20 % пациентов будут отвечать критериям кандидата на аутоТГСК в дебюте заболевания. В 2020 г. опубликованы данные о долгосрочной 20-летней ОВ пациентов с AL-амилоидозом, перенесших аутоТГСК [12].

Таблица 1. Результаты аутоТГСК у пациентов с системным AL-амилоидозом

Показатель	Университет Бостона [6, 7]	Клиника Мейо, Миннесота [8–11]	Национальный центр по изучению амилоидоза Великобритании [12]
Гематологический ответ (ПО; охЧО)	68 % (38 %; 30 %)	62 % (40 %; 22 %)	69 % (52 %; 17 %)
Сердечный ответ	62 %	64 %	61 %
Почечный ответ	54 %	66 %	76 %
Печеночный ответ	56 %	63 %	14 %
Медиана ОВ, годы	7,63	6,7–10,1	8,3

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.

С 2010 г. появление новых режимов терапии, включающих ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, а в последние годы и моноклональные анти-CD38-антитела, позволило улучшить результаты лечения пациентов за счет достижения быстрых и глубоких гематологических ответов, что предполагает восстановление функций поврежденных органов и в конечном итоге приводит к улучшению показателей выживаемости. В этой связи в международных руководствах по лечению системного AL-амилоидоза ЕНА-ISA (Европейское гематологическое общество и Международное общество по изучению амилоидоза) выполнение аутоТГСК рекомендуется после достижения гематологического ответа на фоне курсов индукционной терапии [14].

В Российской Федерации нет специализированных центров по лечению системного AL-амилоидоза, а опыт аутоТГСК незначительный. В настоящей статье мы публикуем результаты аутоТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой у пациентов с системным AL-амилоидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург) за 19 лет наблюдались и получали лечение 219 пациентов с системным AL-амилоидозом. При этом с течением времени число выявленных случаев возросло с 7 до 41 в год, что связано с ростом настороженности как специалистов первичного звена, так и врачей-гематологов.

Среди включенных в анализ пациентов 45 % (98 из 219) были лица моложе 65 лет. Однако в отличие от множественной миеломы только 15 % больных с системным AL-амилоидозом были признаны кандидатами на проведение ВДХТ с последующей аутоТГСК.

С августа 2005 г. по апрель 2022 г. 33 пациентам с диагнозом системного AL-амилоидоза, подтвержденным гистологическим исследованием биоптата (как правило, жировой клетчатки), проведена аутоТГСК. У 7 пациентов аутоТГСК выполнена без предшествующей индукционной терапии — «upfront». С 2012 г. после появления результатов об эффективности проведения отсроченной аутоТГСК, т. е. после индукционной терапии, всем пациентам ($n = 26$) ВДХТ мелфаланом с последующей аутоТГСК проводилась с целью консолидации полученного гематологического ответа. Медиана времени от появления симптомов заболевания до подтверждения диагноза составила 270 дней (диапазон 36 дней — 5 лет).

Таблица 2. Характеристика пациентов ($n = 33$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (38–68)
Пол	
Мужчины	16 (48)
Женщины	17 (52)
Число вовлеченных органов	
1	9 (27)
2	5 (15)
≥ 3	19 (58)
Стадия поражения сердца	
I	20 (60)
II	11 (33)
IIIА	2 (7)
IIIВ	—
Фракция выброса левого желудочка	
< 60 %	4 (12)
≥ 60 %	29 (88)
Статус по шкале ECOG	
1 балл	27 (82)
2 балла	6 (18)
Стадия поражения почек	
I	11 (33)
II	17 (51)
III	5 (16)
Поражение печени	4 (57)
Плазматические клетки в аспирате костного мозга	
Медиана (диапазон), %	6,4 (1,4–15,0)
≥ 10 %	12 (36)
< 10 %	21 (64)
Множественная миелома + AL-амилоидоз	12 (36)
Медиана (диапазон) NT-proBNP, пг/мл	402 (84–1100)
Медиана (диапазон) вч-тропонина I, нг/мл	0,009 (0–0,1)
Медиана (диапазон) СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67 (24–100)
Медиана (диапазон) суточной протеинурии, г/сут	6,9 (0–44)
Медиана (диапазон) креатинина, ммоль/л	0,079 (0,05–0,2)
Медиана (диапазон) щелочной фосфатазы, ЕД/л	97 (15–600)
Медиана (диапазон) рСЛЦ, мг/л	183 (8,1–490,0)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; вч — высокочувствительный; рСЛЦ — разница между вовлеченной и невовлеченной свободными легкими цепями; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Статистический анализ

Для оценки результатов использовались методы описательной статистики, метод Каплана—Мейера

Таблица 3. Обобщенные данные по терапии системного AL-амилоидоза, включая ВДХТ с последующей аутоТГСК (n = 33)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Время от постановки диагноза до аутоТГСК	
< 6 мес.	6 (18,0)
≥ 6 мес.	27 (81,0)
Индукционная терапия до ВДХТ с аутоТГСК	
Без индукционной терапии	7 (21,2)
Бортезомиб/дексаметазон (Vd)	16 (48,5)
Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (CyBorD)	8 (24,3)
Бортезомиб/доксорубин/дексаметазон (PAD)	1 (3,0)
Циклофосфамид/дексаметазон (CD)	1 (3,0)
Мобилизация ГСК	
Циклофосфамид + Г-КСФ	28 (85,0)
Г-КСФ	5 (15,0)
Медиана (диапазон) клеток CD34+, ×10⁶/кг	
	4 (2–12)
Доза мелфалана в режиме кондиционирования	
200 мг/м ²	4 (12,0)
< 200 мг/м ²	29 (88,0)
Медиана (диапазон) времени приживления по уровню нейтрофилов, дни	
	14 (10–18)
Медиана (диапазон) времени приживления по уровню тромбоцитов, дни	
	13 (10–22)
Осложнения ВДХТ с аутоТГСК	
Фебрильная нейтропения	18 (54,0)
Нарушения сердечного ритма	3 (9,0)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	4 (12,0)
Острое повреждение почек	5 (15,0)
Бактериемия/сепсис	3 (9,0)
Отечный синдром	4 (12,0)
Мукозит ЖКТ III–IV степени	4 (12,0)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (3,0)
Медиана (диапазон) длительности госпитализации, дни	
	28 (21–52)
100-дневная летальность после аутоТГСК	
	1 (3,0)
Гематологический ответ	
ПО	19 (57,0)
охЧО	3 (9,0)
ЧО	3 (9,0)
Нет ответа	6 (18,0)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

и логранговый критерий для сравнения кривых выживаемости, кумулятивная частота для оценки гематологических и органных ответов, методы многофакторного анализа. Оценка тяжести осложнений проводилась по критериям STCAE, версия 5.0. Глубина гематологических и органных ответов анализировалась в соответствии с международными критериями оценки ответа при системном AL-амилоидозе [15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 54 года (диапазон 38–68 лет), преобладали женщины (52 %). Большинство пациентов (82 %) имели удовлетворительный статус по шкале ECOG, при этом у более половины из них (58 %) отмечалось поражение 3 и более органов

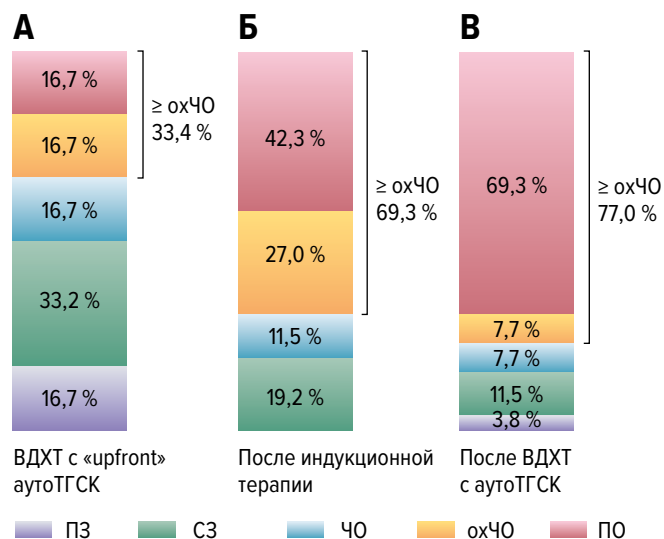


Рис. 1. Глубина гематологического ответа на разных этапах терапии системного AL-амилоидоза (n = 33):

А — у пациентов без предтрансплантационной индукционной терапии, после ВДХТ мелфаланом с «upfront» аутоТГСК (n = 7); Б — у пациентов после индукционной терапии (Vd, CyBorD, PAD, CD) (n = 26); В — у пациентов после ВДХТ мелфаланом с аутоТГСК с предшествующей индукционной терапией (n = 26) аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Fig. 1. The depth of hematological response at different stages of systemic AL amyloidosis therapy (n = 33):

A — in patients without pre-transplant induction therapy, after melphalan HDCT with “upfront” auto-HSCT (n = 7); B — in patients after induction therapy (Vd, CyBorD, PAD, CD) (n = 26); B — in patients after melphalan HDCT with auto-HSCT and pre-transplant induction therapy (n = 26) auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; охЧО — very good partial response; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

ко времени постановки диагноза. У 2 (7 %) пациентов установлена IIIa стадия поражения сердца (NT-proBNP > 332 пг/мл, тропонин I > 0,01 нг/мл), у 5 (16 %) — III стадия поражения почек (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия > 5 г/сут). У 12 (36 %) пациентов выявлено сочетание симптоматической множественной миеломы и системного AL-амилоидоза.

Данные, связанные с терапией, включая аутоТГСК, обобщены в табл. 3.

Медиана времени от постановки диагноза системного AL-амилоидоза до аутоТГСК составила 360 дней (диапазон 33 дня — 3 года). Только 6 (18 %) пациентам выполнена аутоТГСК в ранние сроки (< 6 мес. от даты постановки диагноза), 7 (21,2 %) пациентам проведена «upfront» аутоТГСК.

Все пациенты в группе отсроченной аутоТГСК, за исключением одного, получили содержащие бортезомиб режимы. Медиана количества курсов до аутоТГСК составила 4 (диапазон 2–11). После индукционной терапии у 11 (42,3 %) пациентов достигнут полный ответ (ПО), у 7 (27 %) — очень хороший частичный ответ (охЧО), у 3 (11,5 %) — частичный ответ (ЧО); 5 (19,2 %) пациентов не ответили на терапию, однако у них сохранялась стабилизация заболевания (рис. 1).

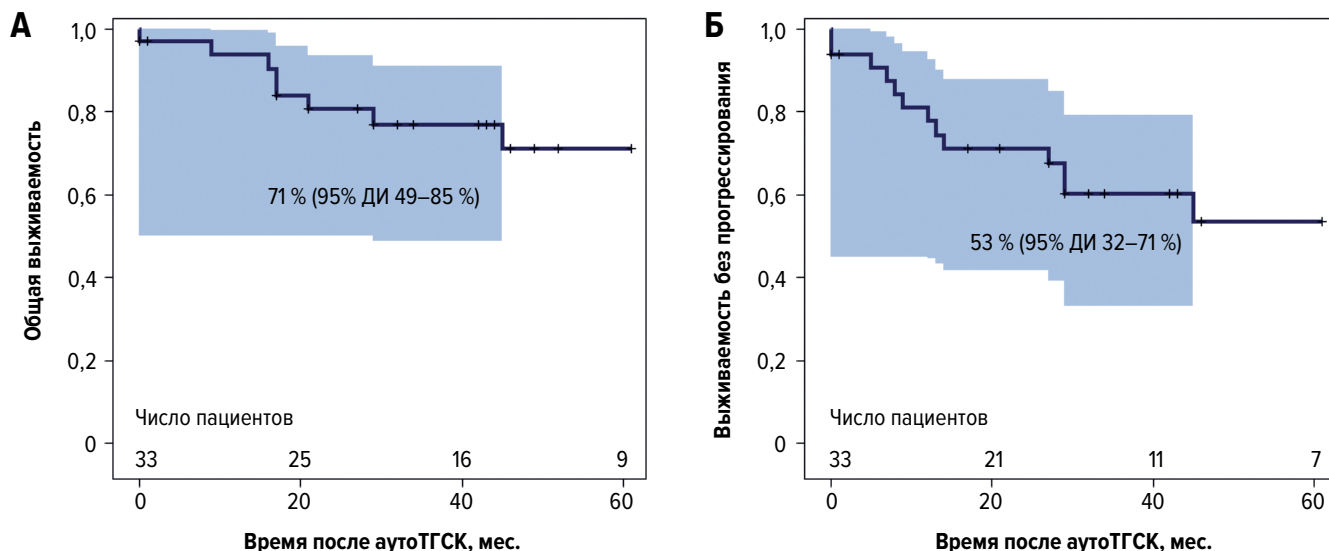


Рис. 2. 5-летние (А) общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования после ВДХТ мелфаланом с последующей аутоТГСК ($n = 33$)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Fig. 2. The 5-year (A) overall and (B) progression-free survivals after melphalan HDCT with subsequent auto-HSCT ($n = 33$)

95% ДИ — 95% confidence interval; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy.

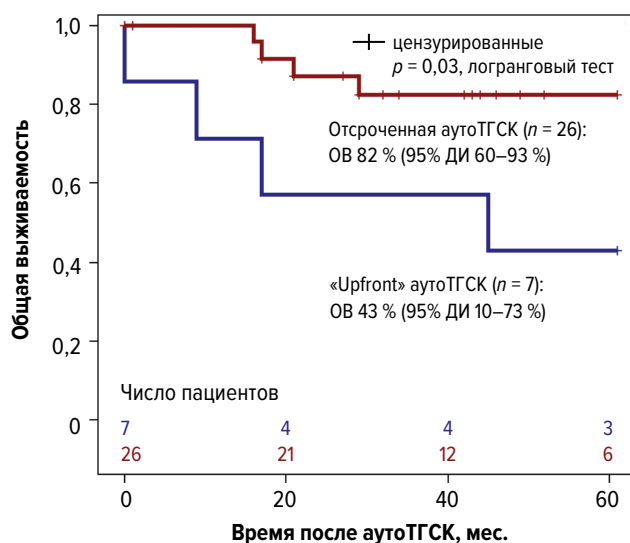


Рис. 3. 5-летняя общая выживаемость в группах пациентов с индукционной терапией перед аутоТГСК и без таковой («upfront») ($n = 33$)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 3. The 5-year overall survival in the groups of patients with the induction therapy preceding auto-HSCT and without it («upfront») ($n = 33$)

95% ДИ — 95% confidence interval; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток выполнялась с помощью химиотерапии (циклофосфамид в высоких дозах — $2-4$ г/м²) в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) у 28 (85 %) пациентов. У 5 (15 %) больных применялся только Г-КСФ. Никаких осложнений на этапе афереза не зафиксировано. Медиана количества

клеток CD34+ составила 4×10^6 /кг массы тела (диапазон $2-12 \times 10^6$ /кг).

В режиме кондиционирования большинство пациентов (88 %) получали мелфалан в сниженных дозах: $160-180$ мг/м² — 10 (30,3 %) пациентов, $100-140$ мг/м² — 19 (57,5 %). У 4 (12 %) пациентов мелфалан использовался в дозе 200 мг/м².

Средняя продолжительность госпитализации составила 28 дней (диапазон 21–52 дня). Медиана наблюдения за пациентами составила 46 мес. (диапазон 3–194 мес.).

Гематологическая токсичность после аутоТГСК отмечалась у 100 % больных, медиана времени приживания трансплантата по уровню нейтрофилов составила 14 дней (диапазон 10–18 дней), по уровню тромбоцитов — 13 дней (диапазон 10–22 дня).

1 пациент с «upfront» аутоТГСК умер в период 100 дней после трансплантации, что составило 9 %. Причина смерти — острая сердечно-сосудистая недостаточность в ранний посттрансплантационный период. Зафиксированы следующие осложнения в ранний посттрансплантационный период: фебрильная нейтропения — 54 % ($n = 18$), бактериемия с доказанным возбудителем/сепсис — 9 % ($n = 3$); мукозит ЖКТ: I степени — 15 % ($n = 5$), II степени — 12 % ($n = 4$), III степени — 9 % ($n = 3$), IV степени — 3 % ($n = 1$); острая сердечно-сосудистая недостаточность — 12 % ($n = 4$), желудочковые нарушения сердечного ритма — 9 % ($n = 3$), острое повреждение почек — 15 % ($n = 5$), отечный синдром — 12 % ($n = 4$), желудочно-кишечное кровотечение — 3 % ($n = 1$), острое нарушение мозгового кровообращения — 3 % ($n = 1$). Отмечен 1 случай успешно разрешившейся клинической смерти из-за развития фибрилляции желудочков. Пациент находится под наблюдением до настоящего времени в течение 17 лет после аутоТГСК.

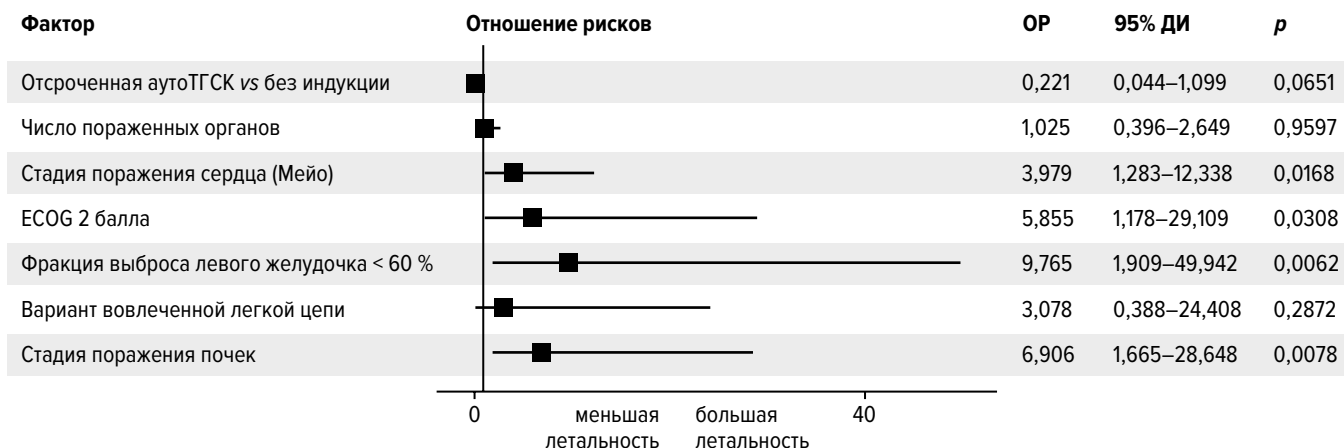


Рис. 4. Форест-график факторов, влияющих на показатели общей выживаемости (однофакторная регрессия Кокса)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОР — отношение рисков.

Fig. 4. Forest plot illustrating the factors that affect overall survival parameters (Cox univariate regression)
95% ДИ — 95% confidence interval; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ОР — hazard ratio.

У 6 пациентов из группы «upfront» оценен гематологический ответ после аутоТГСК. ПО достигнут у 1 (16,7 %) пациента, охЧО — у 1 (16,7 %), ЧО — у 1 (16,7 %); 2 (33,3 %) больных не ответили на аутоТГСК, у 1 (16,7 %) — зарегистрировано прогрессирование AL-амилоидоза. В дальнейшем 5 (83,3 %) пациентов нуждались в проведении специфической терапии, медиана времени до ее начала составила 4,7 мес. (диапазон 2,4–5,1 мес.).

В группе отсроченной аутоТГСК 11 (42,3 %) пациентов сохранили гематологический ПО, достигнутый после этапа индукционной терапии. У 7 (26,9 %) больных отмечалось улучшение ответа до ПО, у 1 (3,8 %) — до охЧО. У 2 (7,7 %) пациентов достигнут только ЧО, у 3 (11,5 %) — ответ не достигнут. Прогрессирование заболевания ко дню +100 после аутоТГСК имело место у 1 (3,8 %) пациента (см. рис. 1).

Медиана времени до достижения наилучшего гематологического ответа была меньше в группе отсроченной аутоТГСК и составила 17,2 vs 29,2 мес. в группе «upfront», хотя различия не были статистически значимыми ($p = 0,1$). В целом по группе частота гематологического ответа при сроке наблюдения 3 года равна 76 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 50–90 %), сердечного ответа — 27 % (95% ДИ 6–55 %), почечного ответа — 76 % (95% ДИ 41–93 %), печеночного ответа — 26 % (95% ДИ 8–50 %). Медиана времени до гематологического ответа составила 560 дней (диапазон 455–664 дня), до почечного — 384 дня (диапазон 334–466 дней), сердечного — 1606 дней (диапазон 1197–2015 дней), печеночного — 1671 день (диапазон 1270–2071 день).

5-летние ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были 71 (95% ДИ 49–85 %) и 53 % (95% ДИ 32–71 %) соответственно (рис. 2).

Показатели 5-летней ОВ в группе отсроченной аутоТГСК были лучше, чем в группе «upfront», — 82 (95% ДИ 60–93 %) vs 43 % (95% ДИ 10–73 %) ($p = 0,03$) (рис. 3).

Вне зависимости от сроков выполнения аутоТГСК на показатели ОВ статистически значимо влияли статус по шкале ECOG ($p = 0,03$), снижение фракции выброса левого желудочка до менее 60 % ($p = 0,006$), стадия поражения сердца ($p = 0,016$), наличие III стадии поражения почек ($p = 0,007$) (рис. 4).

Пациенты, у которых достигнут гематологический ответ после аутоТГСК, имели лучшую 5-летнюю ОВ в сравнении с группой не ответивших на лечение — 92 (95% ДИ 77–100 %) vs 25 % соответственно (95% ДИ 0–54 %; $p = 0,0003$).

5-летняя ВБП в группе отсроченной аутоТГСК составила 69,0 vs 28,6 % в группе «upfront», однако эти различия были статистически незначимыми ($p = 0,4$). Согласно однофакторному анализу, статистическое влияние на показатели ВБП в целом по группе оказывали статус по шкале ECOG ($p = 0,004$) и стадия поражения сердца ($p = 0,041$) (рис. 5).

Не получено статистически значимых различий в показателях ОВ и ВБП с учетом дозы мелфалана в режиме кондиционирования, а также при наличии сопутствующей множественной миеломы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так же как и при множественной миеломе, несмотря на появление новых возможностей терапии, аутоТГСК остается стандартом лечения системного AL-амилоидоза [5]. Малый объем опухолевой массы у большинства пациентов с уровнем плазматических клеток менее 10 % в костном мозге в дебюте заболевания и низкий пролиферативный индекс долгое время служили основой теоретического обоснования выполнения «upfront» аутоТГСК, т. е. без предшествующей индукционной терапии [17, 18]. Внедрение индукционных режимов терапии на основе бортезомиба способствовало увеличению частоты гематологических ответов и было связано с улучшением показате-

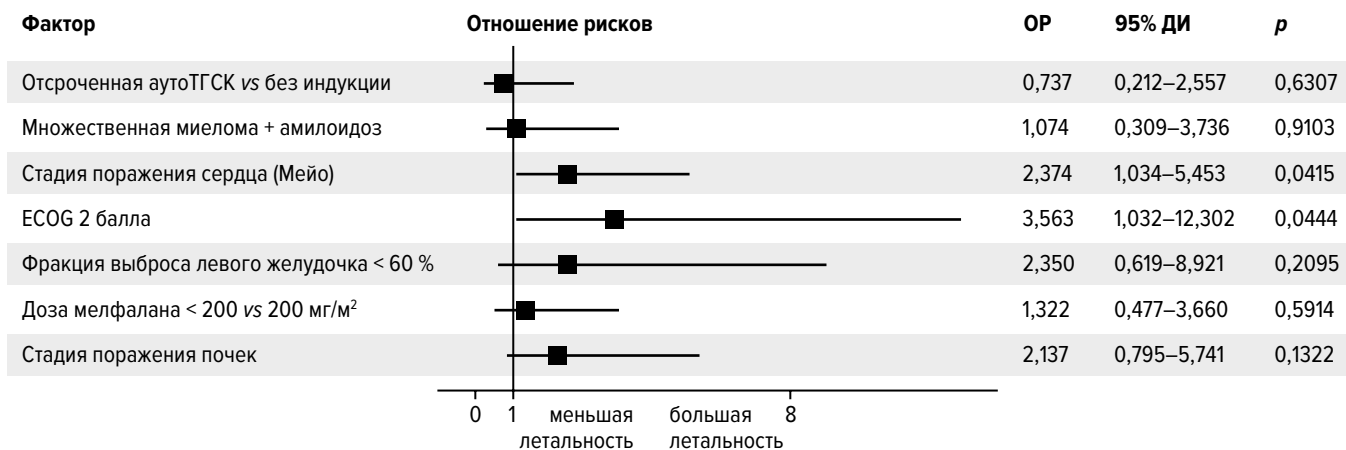


Рис. 5. Форест-график факторов, влияющих на показатели выживаемости без прогрессирования (однофакторная регрессия Кокса) 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ОР — отношение рисков.

Fig. 5. Forest plot illustrating the factors that affect progression-free survival parameters (Cox univariate regression) 95% ДИ — 95% confidence interval; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ОР — hazard ratio.

телей ОВ после аутоТГСК в сравнении с результатами «upfront» трансплантации [19–24].

Наши данные также демонстрируют, что проведение индукционной терапии коррелирует с высокими показателями гематологического ответа уже до трансплантации, с последующим увеличением частоты глубокого гематологического ответа после ВДХТ с аутоТГСК. В противоположность этому низкая частота глубоких ответов после «upfront» аутоТГСК требовала дальнейшей индукционной терапии у более 80 % больных.

Достижение гематологического ответа после аутоТГСК отражалось на улучшении показателей ОВ, что согласуется с данными предшествующих исследований [6, 7].

Известно, что органнeе ответы наступают отсроченно после достижения гематологического ответа [25, 26]. Однако в нашем исследовании медиана времени до гематологического ответа была значимо больше, чем до почечного ответа. Это связано с тем, что оценка гематологического ответа должна проводиться на основе определения уровня СЛЦ в крови. К сожалению, в связи с отсутствием зарегистрированных в Российской Федерации реагентов сроки определения гематологического ответа были разной продолжительности. Частота органнeе ответов коррелирует с данными других исследований [8].

В 2013 г. были опубликованы первые данные о результатах аутоТГСК при системном AL-амилоидозе в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, которые продемонстрировали, влияние соматического статуса пациентов на показатели ОВ [27]. Проведение анализа в большей группе пациентов подтвердило эти результаты. Наряду со статусом по шкале ECOG фракция выброса левого желудочка менее 60 %, стадия поражения сердца и почек служат предикторами худшей выживаемости, что подтверждает необходимость тщательного отбора кандидатов на проведение ВДХТ мелфаланом с аутоТГСК. В международных рекомендациях по терапии AL-амилоидоза EHA-ISA

Таблица 4. Расширенные критерии отбора кандидатов на ВДХТ мелфаланом с последующей аутоТГСК [14]

Критерий	Комментарий
Морфологическое подтверждение	Наличие амилоида в тканях с типированием, подтверждающим AL-вариант амилоидоза Наличие признаков плазматической дискразии
Возраст	> 18 и < 70 лет
Распространенность	Поражение ≥ 1 крупного жизненно важного органа*
Фракция выброса левого желудочка	≥ 40 %
Класс по NYHA	< III
Сатурация кислородом воздуха	> 95 %
Диффузионная способность легких	> 50 %
Систолическое АД в положении лежа	≥ 90 мм рт. ст.
Статус по шкале ECOG	2 балла**
Прямой билирубин	< 2 мг/дл
NT-proBNP	< 5000 пг/мл
Тропонин I, или Тропонин T, или Vc-тропонин T	< 0,1 нг/мл < 60 нг/л < 75 нг/мл
СКФ	> 30 мл/мин/1,73 м ² ***

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; вч — высокочувствительный; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

* Отложение амилоида в мягких тканях или только в костном мозге само по себе не считается поражением жизненно важного органа.

** Если не ограничивается наличием периферической нейропатии.

*** Пациенты с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и не находящиеся на гемодиализе относятся к группе повышенного риска ухудшения функции почек при аутоТГСК. Это требует коррекции дозы мелфалана или отсроченного выполнения аутоТГСК. Пациенты на постоянном гемодиализе не исключаются, если нет других противопоказаний.

описаны четкие критерии отбора кандидатов на ВДХТ с поддержкой аутоТГСК (табл. 4) [14]. III стадия поражения сердца и почек не является абсолютным противопоказанием к выполнению аутоТГСК в случае достижения органных ответов после индукционной терапии. Коррекция дозы мелфалана в режиме кондиционирования в нашем исследовании не влияла на исходы аутоТГСК. В связи с этим у пациентов с поздними стадиями поражения сердца и почек в дебюте может использоваться риск-адаптированная стратегия выбора дозы мелфалана в режиме кондиционирования [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДХТ мелфаланом с последующей аутоТГСК является эффективным методом лечения пациентов с системным AL-амилоидозом. Проведение индукционной терапии перед ВДХТ с последующей аутоТГСК улучшает результаты гематологического ответа и показатели выживаемости пациентов. Тяжелое поражение органов при системном AL-амилоидозе, связанное с отложением амилоидных масс, приводит к плохой переносимости ВДХТ и аутоТГСК с развитием широкого спектра посттрансплантационных осложнений. В связи с этим требуется строгий отбор кандидатов на аутоТГСК и снижение дозы мелфалана в режиме кондиционирования перед трансплантацией у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Наряду с международными мы предлагаем использовать дополнительные критерии отбора кандидатов на аутоТГСК: стадия поражения почек < III, фракция выброса левого желудочка > 60 % и статус по шкале ECOG < 2 баллов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева.

Сбор и обработка данных: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, А.Г. Смирнова, В.В. Поронова, С.В. Толстова, К.Р. Калимулина, М.В. Черноус, Ю.Ю. Власова, И.С. Моисеев.

Предоставление материалов исследования: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, А.Г. Смирнова, В.В. Поронова, С.В. Толстова, К.Р. Калимулина, М.В. Черноус, Ю.Ю. Власова, И.С. Моисеев.

Анализ и интерпретация данных: О.В. Пирогова, О.В. Кудяшева, И.С. Моисеев.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: И.С. Моисеев, В.А. Добронравов, А.Д. Кулагин.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят благотворительный фонд помощи онкологическим больным AdVita («Ради жизни») за помощь в приобретении реактивов для определения свободных легких цепей, необходимых для оценки гематологических ответов; клинику НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова за длительную продуктивную совместную работу по диагностике и лечению пациентов с системным AL-амилоидозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
2. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2022;1–15. doi: 10.1080/13506129.2022.2093635.
3. Cohen OC, Wechalekar AD. Systemic amyloidosis: moving into the spotlight. *Leukemia.* 2020;34(5):1215–28. doi: 10.1038/s41375-020-0802-4.
4. Vaxman I, Gertz MA. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93–106. doi: 10.1159/000495455.
5. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. *Blood.* 1996;88(7):2801–6. doi: 10.1182/blood.V88.7.2801.bloodjournal8872801.
6. Gustine J, Staron A, Szalat R, et al. Predictors of hematologic response and survival with stem cell transplantation in AL amyloidosis: A 25-year longitudinal study. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1189–99. doi: 10.1002/ajh.26641.
7. Sanchorawala V, Sun FG, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood.* 2015;126(20):2345–7. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726.
8. Szalat R, Sarosiek S, Havasi A, et al. Organ responses after high dose melphalan and stem cell transplantation in AL amyloidosis. *Leukemia* 2021;35(3):916–9. doi: 10.1038/s41375-020-1006-7.
9. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi F, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323–9. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9554.
10. Kaufman G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2015;90(3):181–6. doi: 10.1002/ajh.23898.
11. Abdallah N, Sidana S, Dispenzieri A, et al. Outcomes with Early vs. Deferred Stem Cell Transplantation in Light Chain Amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1297–304. doi: 10.1038/s41409-020-0964-8.
12. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, et al. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2019;187(5):642–52. doi: 10.1111/bjh.16143.
13. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3741–9. doi: 10.1200/JCO.2015.62.401.
14. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid.* 2022;29(1):1–7. doi: 10.1080/13506129.2021.2002841.
15. Comenzo R, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317–25. doi: 10.1038/leu.2012.100.
16. Kumar S, Callander N, Adekola K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2023. September 1, 2022. (Internet) Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf (accessed 29.12.2022).
17. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):85–93. doi: 10.1038/sj.bmt.1704346.
18. Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC, et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(4):381–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704346.
19. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autolo-

gous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2014;12:2. doi: 10.1186/1741-7015-12-2.

20. Scott EC, Heitner SB, Dibb W, et al. Induction bortezomib in AL amyloidosis followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single institution retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(5):424–30. doi: 10.3324/haematol.2018.213900.

21. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612–5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302.

22. Mikhael JR, Schuster S, Jimenez-Zepeda V, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012;119(19):4391–4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930.

23. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol.* 2016;91(10):984–8. doi: 10.1002/ajh.24453.

24. Sanchorawala V, Shelton AC, Brauneis D, et al. Treatment of AL Amyloidosis with Two Cycles of Induction Therapy with Bortezomib and Dexamethasone Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2012;120(21):2019. doi: 10.1182/blood.V120.21.2019.2019.

25. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541–9. doi: 10.1200/JCO.2011.377614.

26. Кудяшева О.В., Пирогова О.В., Порунова В.В. и др. Сравнение бортезомиб-содержащих режимов с другими подходами к терапии для лечения впервые выявленных пациентов с системным амилоидозом легких цепей, не кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации костного мозга. *Cell Ther Transplant.* 2021;10(3–4):38–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-38-45.

[Kudyasheva OV, Pirogova OV, Porunova VV. Comparison of bortezomib-based induction regimens with other treatment modalities in patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis ineligible for autologous stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2021;10(3–4):38–45. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-4-38-45. (In Russ)]

27. Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Кисина А.А. и др. Современные методы лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология.* 2013;6(3):303–11.

[Smirnova AG, Bondarenko SN, Kisina AA, et al. Current therapies for AL amyloidosis: literature review and own data. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013;6(3):303–11. (In Russ)]

