

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Возможные предикторы и качество ответа после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

### Potential Predictors and Response Quality after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma

*И.И. Кострома<sup>1</sup>, Ж.Ю. Сидорова<sup>1</sup>, Н.Ю. Семенова<sup>1</sup>,  
А.А. Жернякова<sup>1</sup>, Р.Р. Сабитова<sup>1</sup>, С.П. Свитина<sup>1</sup>,  
Е.И. Степченкова<sup>2,3</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>1</sup>,  
А.В. Чечеткин<sup>1</sup>, С.В. Грицаев<sup>1</sup>*

*II Kostroma<sup>1</sup>, ZhYu Sidorova<sup>1</sup>, NYu Semenova<sup>1</sup>,  
AA Zhernyakova<sup>1</sup>, RR Sabitova<sup>1</sup>, SP Svitina<sup>1</sup>,  
EI Stepchenkova<sup>2,3</sup>, SS Bessmeltsev<sup>1</sup>, AV Chechetkin<sup>1</sup>,  
SV Gritsaev<sup>1</sup>*

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

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>3</sup>NI Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Определить частоту случаев без улучшения качества противоопухолевого ответа после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при множественной миеломе (ММ). Оценить частоту аллельных вариантов в генах *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF* и статус клеток гемопоэтической ниши как возможных предикторов эффективности аутоТГСК.

**Aim.** To assess the rate of cases without antitumor response quality improvement after high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in multiple myeloma (MM). To assess the rate of allelic variants of *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF* genes and the status of hematopoietic niche cells as potential predictors of auto-HSCT efficacy.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 84 больных ММ, которым выполнено 112 аутоТГСК, в т. ч. 84 первых и 28 повторных. Вариант ответа оценивали по критериям IWG. Молекулярное профилирование генов *IL1B*, *IL6*, *IL10* и *TNF* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов продуктов ПЦР. Для анализа статуса клеток гемопоэтической ниши использовались гистологические, иммуногистохимические и морфометрические методы.

**Materials & Methods.** A retrospective analysis was based on the data of 84 MM patients who received 112 auto-HSCTs, including 84 first and 28 repeated courses. Response variants were estimated according to IWG criteria. Molecular profiling of *IL1B*, *IL6*, *IL10*, and *TNF* genes was performed using polymerase chain reaction (PCR) with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR products. To analyze the status of hematopoietic niche cells histological, immunohistochemical, and morphometric methods were applied.

**Результаты.** После первой аутоТГСК улучшение качества ответа было зафиксировано у 29 (54,7 %) из 84 больных. Частота полного ответа была значимо выше у пациентов с предшествующим ВДХТ с аутоТГСК очень хорошим частичным ответом, чем с частичным ответом (ЧО), — 57,9 и 18,2 % соответственно ( $p = 0,005$ ). Различия в группах пациентов с другими клинико-гематологическими показателями не выявлены. После повторной аутоТГСК у 4 из 6 больных с ЧО вариант ответа не изменился. Значимое снижение активности ММ было связано с носительством мутантного аллеля –174С гена *IL6* — 81,3 vs 41,6 %

**Results.** The first auto-HSCT yielded response quality improvement in 29 (54.7 %) out of 84 patients. The rate of complete response was significantly higher in patients who showed very good partial response before HDCT with auto-HSCT, than in patients with partial response (PR), i.e., 57.9 % and 18.2 %, respectively ( $p = 0.005$ ). No differences were identified in the groups of patients with other clinical and hematological parameters. After the second auto-HSCT in 4 out of 6 patients with PR the response variant did not change. A significant decrease of MM activity was associated with *IL6* (–174C) mutant allele carrier status of 81.3 % vs. 41.6 % in the group with the unchanged response variant

в группе без изменения варианта ответа ( $p = 0,05$ ). Улучшение качества ответа было также сопряжено с большим количеством клеток на эндосте в гистологических препаратах костного мозга ( $p = 0,038$ ).

**Заключение.** Носительство патологического аллеля  $-174C$  гена  $IL6$ , а также количество клеток на эндосте в гистологических препаратах костного мозга могут рассматриваться как предикторы возможного улучшения качества ответа или отсутствия такового у больных ММ после выполнения аутоТГСК.

**Ключевые слова:** множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ген  $IL6$ , гемопоэтическая ниша.

**Получено:** 29 января 2021 г.

**Принято в печать:** 30 мая 2021 г.

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

*Для цитирования:* Кострома И.И., Сидорова Ж.Ю., Семенова Н.Ю. и др. Возможные предикторы и качество ответа после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):333–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339

( $p = 0.05$ ). Response quality improvement was also related to a large number of cells on the endosteum in histological specimens of bone marrow ( $p = 0.038$ ).

**Conclusion.** The carrier status of  $IL6$  ( $-174C$ ) pathologic allele as well as the number of cells on the endosteum in histological specimens of bone marrow can be regarded as predictors of response quality improvement or lack thereof in MM patients after auto-HSCT.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation,  $IL6$  gene, hematopoietic niche.

**Received:** January 29, 2021

**Accepted:** May 30, 2021

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

*For citation:* Kostroma II, Sidorova ZhYu, Semenova NYu, et al. Potential Predictors and Response Quality after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2021;14(3):333–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ), несмотря на внедрение в клиническую практику ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител, по-прежнему остается неизлечимым заболеванием [1, 2]. Этим определяется важная роль первого этапа лечения больных ММ, целью которого является достижение длительно сохраняющегося ответа. Каждая последующая активация заболевания, происходящая на фоне изменения биологических свойств миеломных клеток, сопровождается формированием резистентности к назначаемым препаратам и постепенным уменьшением периода стабилизации патологического процесса.

Продолжительность периода без прогрессирования заболевания отражает два принципиальных фактора, а именно: генотип миеломных клеток и характер проводимой терапии. Лечение больных с вновь диагностированной ММ в возрасте до 70–75 лет с сохранным общесоматическим статусом и без отягощающих сопутствующих заболеваний предполагает проведение индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии, конечной целью которых является достижение полного ответа (ПО) и отрицательного статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) [3–5]. Важно подчеркнуть, что поздняя констатация ПО нередко сопряжена с ухудшением выживаемости.

Консолидация с внутривенным введением мелфалана в высоких дозах и последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) обеспечивает значимую редукцию

объема патологического клона и, как следствие, улучшает качество ответа, особенно в тех случаях, когда на индукционном этапе не удается достичь желаемого эффекта. Тем не менее не у всех больных после аутоТГСК отмечается трансформация частичного ответа (ЧО) в очень хороший частичный ответ (охЧО) или ПО [6–9]. Улучшение качества ответа нередко регистрируется после повторной (тандемной) аутоТГСК, посттрансплантационных консолидирующих курсов или на фоне поддерживающей терапии. В связи с этим возникает потребность в прогнозировании эффективности аутоТГСК. Отчасти это обусловлено возможностью усиления антимиеломного действия режима кондиционирования путем включения в его состав дополнительных лекарственных препаратов [10, 11]. С другой стороны, не менее эффективными, чем повторная аутоТГСК, могут оказаться посттрансплантационные консолидирующие курсы с включением ранее не назначавшихся лекарственных препаратов, например моноклональных антител или ингибиторов протеасом второго поколения [12]. Более того, такой подход позволяет исключить возможное повреждение кроветворных клеток и клеток гемопоэтической ниши при повторном назначении мелфалана в высоких дозах.

**Цель данного пилотного исследования** — определить частоту случаев без улучшения качества противоопухолевого ответа после аутоТГСК и оценить частоту генотипов аллельных вариантов в генах интерлейкинов ( $IL1B$ ,  $IL6$ ,  $IL10$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $TNF$ ), а также статус клеток гемопоэтической ниши как возможных предикторов эффективности аутоТГСК у больных ММ.

**Таблица 1.** Клинико-гематологические показатели больных ММ с улучшением качества ответа после первой аутоТГСК\* и без такового

Показатель	Улучшение качества ответа после 1-й аутоТГСК, n (%)	
	Да	Нет
Число больных	29 (54,7)	24 (45,3)
Медиана (диапазон) возраста, лет	56 (38–67)	51,5 (46–68)
Иммунохимический вариант ММ		
IgG	19 (65,5)	19 (79,1)
IgA	9 (31,1)	4 (16,7)
Bence-Jones	1 (3,4)	1 (4,2)
Предшествующая аутоТГСК терапия		
На основе бортезомиба	29 (100)	23 (95,8)
На основе леналидомида	14 (48,3)	11 (45,8)
Другая	4 (13,8)	7 (29,2)
Число схем в предшествующий аутоТГСК период		
Медиана	2	2
≤ 2	23 (79,33)	17 (70,8)
≥ 3	6 (20,7)	7 (29,2)
Режим кондиционирования		
Mel200	23 (79,3)	16 (66,6)
Mel140	3 (10,3)	4 (16,7)
Другой	3 (10,3)	4 (16,7)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ММ — множественная миелома.

\* Включены больные с очень хорошим частичным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания перед проведением аутоТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 84 больных ММ, которым в общей сложности выполнено 112 аутоТГСК, в т. ч. 84 первых и 28 повторных.

Интервал между первой и повторной аутоТГСК колебался от 2 до 10 мес. (медиана 5 мес.). Несоответствие длительности временного интервала общепринятым критериям при тандемной трансплантации у 7 больных было обусловлено невозможностью своевременной госпитализации по разным причинам.

В рамках предтрансплантационной подготовки, т. е. выполнения режима кондиционирования, больным вводился мелфалан по 200 или 140 мг/м<sup>2</sup> в монорежиме либо в комбинации с тиотепой или карфилзомибом [10, 11].

Вариант ответа в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IWG) [13, 14] устанавливали по результатам контрольного обследования, выполненного в центре или по месту жительства пациента. Срок обследования составлял 60–100 дней после аутоТГСК.

Для изучения полиморфизмов генов *IL1B* (–31T/C), *IL6* (–174G/C), *IL10* (–592C/A) и *TNF* (–308G/A) использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Генотипирование выполняли на основе амплификации ДНК *in vitro* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР, полученных при обработке специфической эндонуклеазой рестрикции.

Анализ статуса клеток гемопоэтической ниши проводили с использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Трепанобиоптаты костного мозга (КМ) фиксировали в 10% забуференном формалине, декальцинировали в растворе этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Vip5Jr (Sakura, Япония) в готовом растворе IsoPREP и парафиновой среде HISTOMIX («Биовитрум», Россия). С помощью ротационного микротомы (Sakura, Япония) изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином и азури-II-эозином. Иммуногистохимически определяли площадь микрососудов васкулярной ниши КМ с использованием моноклональных антител CD34 cl.II (Dako, США).

### Статистический анализ

Обработка результатов проводилась по точному методу Фишера с использованием показателя отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) и значения *p*. Для выявления различий в количестве клеток на эндосте применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во времени проведения первой аутоТГСК ответы в виде ПО, охЧО и ЧО имели место у 31 (36,9 %), 19 (22,6 %) и 33 (39,3 %) пациентов соответственно. У 1 (1,2 %) больного констатирована стабилизация заболевания.

После первой аутоТГСК улучшение качества ответа было зафиксировано у 29 больных, что составило 54,7 % от 53 больных с результатом менее ПО до аутоТГСК. Из них у 11 пациентов с предшествующим охЧО и 6 с ЧО был достигнут ПО. охЧО констатирован у 11 больных с ранее зафиксированным ЧО. У пациента со стабилизацией болезни снижение продукции моноклонального белка более чем на 50 % было расценено как достижение ЧО.

Таким образом, улучшение качества ответа после первой аутоТГСК имело место у 11 (57,9 %) из 19 пациентов с охЧО и у 17 (51,5 %) из 33 — с ЧО. Несмотря на практически одинаковую эффективность, частота ПО была статистически значимо выше у больных с предшествующим охЧО, нежели с ЧО, — 57,9 и 18,2 % соответственно (ОШ 6,19; 95% ДИ 1,7–22,0; *p* = 0,005). Клинико-гематологические показатели у пациентов с улучшением качества ответа и без такового после первой аутоТГСК представлены в табл. 1.

По данным статистического анализа, статистически значимых различий между группами по оцениваемым показателям не выявлено. Вместе с тем число пациентов, получавших другие, нежели бортезомиб и леналидомид, лекарственные препараты в предтрансплантационный период, было больше в группе без ответа и составило 29,2 vs 13,8 % в группе с ответом. Кроме того, в этой группе меньшему числу больных вводился мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> — 66,6 vs 79,3 %.

**Таблица 2.** Клинико-гематологические показатели больных ММ с улучшением качества ответа после повторной аутоТГСК и без такового

Показатель	Улучшение качества ответа после 2-й аутоТГСК, n	
	Да	Нет
Число больных	4	4
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (50–60)	48 (44–63)
Иммунохимический вариант ММ		
IgG	4	4
Число схем в предшествующий 2-й аутоТГСК период		
Медиана (диапазон)	2 (1–3)	2,5 (2–3)
≤ 2	2	2
≥ 3	2	2
Медиана (диапазон) интервала между 1-й и 2-й аутоТГСК, мес.	3,5 (2–5)	7,5 (4–10)
Режим кондиционирования перед 2-й аутоТГСК		
Me1200	3	1
Me140	1	3

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ММ — множественная миелома.

Результаты повторной аутоТГСК оценены у 28 больных. Из них у 20 (71,4 %) пациентов к началу режима кондиционирования достигнут ПО. У остальных 8 (28,6 %) больных зафиксирован охЧО ( $n = 2$ ) и ЧО ( $n = 6$ ). У обоих больных с охЧО после повторной аутоТГСК констатирован ПО.

В группе из 6 пациентов с ЧО улучшение качества ответа имело место только у 2 (33,3 %) с достижением охЧО ( $n = 1$ ) и ПО ( $n = 1$ ). У остальных 4 (66,7 %) больных вариант ответа не изменился, т. е. расценивался как ЧО.

При анализе динамики изменения ответа у 2 больных с ЧО наблюдалось постепенное, от трансплантации к трансплантации, улучшение его качества: после первой аутоТГСК был констатирован охЧО, а после повторной — ПО. У других 2 больных, напротив, ЧО после первой аутоТГСК сменился только после повторной трансплантации: в 1 случае на охЧО, в другом — на ПО. Клинико-гематологические показатели у больных ММ с улучшением качества ответа после второй аутоТГСК и без такового представлены в табл. 2.

В связи с небольшим числом пациентов с известной информацией об эффективности повторной аутоТГСК статистический анализ их данных не проводился. Тем не менее в группе с неэффективной трансплантацией была больше медиана длительности межтрансплантационного интервала и чаще использовалась меньшая доза мелфалана в режиме кондиционирования.

Генотипирование выполнено у 16 больных с улучшением качества ответа после первой аутоТГСК и у 12 — без улучшения. Значимых различий в частоте обнаружения аллельных вариантов в генах *IL1B*, *IL6*, *IL10* и *TNF* не выявлено. Тем не менее частота гомозиготы по мутантному аллелю -592A гена *IL10* у больных с улучшением качества ответа после аутоТГСК была

почти в 3 раза выше, чем в сравниваемой группе, — 20 vs 7 % (ОШ 3,3; 95% ДИ 0,7–14,6;  $p = 0,12$ ). Такая же ситуация была и с геном *IL1B*: частота генотипа -31ТТ была выше в группе с эффективной аутоТГСК по сравнению с больными, у которых не отмечено улучшения качества ответа, — 37,5 vs 16,7 % (ОШ 3,0; 95% ДИ 0,5–18,6;  $p = 0,4$ ).

Отличительной особенностью пациентов, у которых выполнение первой аутоТГСК сопровождалось значимым снижением активности заболевания, было преимущественное носительство мутантного аллеля -174С гена *IL6* — 81,3 vs 41,6 % в группе без улучшения качества ответа (ОШ 6,1; 95% ДИ 0,04–0,9;  $p = 0,05$ ).

Анализ морфологических особенностей микроокружения КМ по материалам трепанобиоптатов проведен у 11 больных с улучшением качества ответа после аутоТГСК и у 7 — без улучшения.

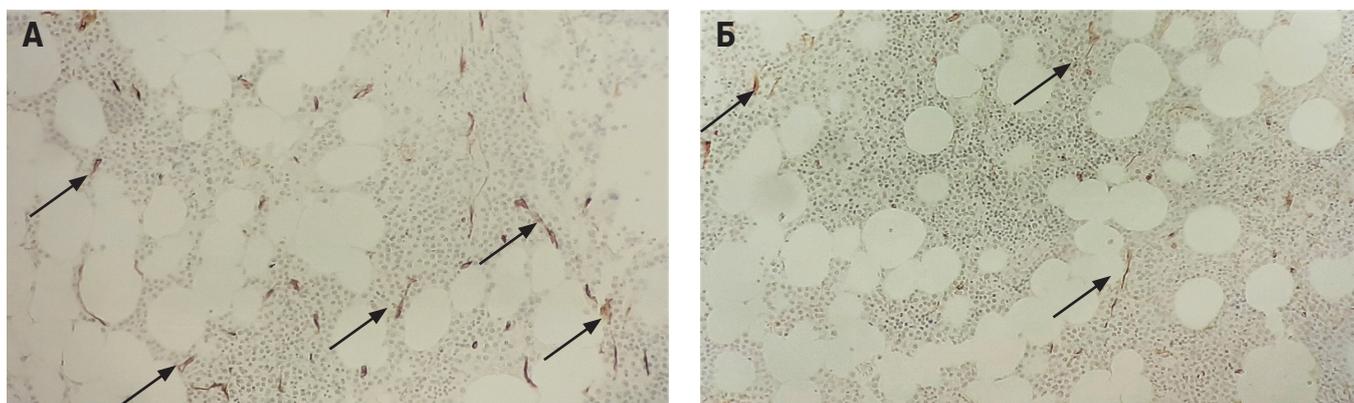
Выявлены отличия по количеству клеток на эндосте. В группе с улучшением качества ответа их было значимо больше ( $2,7 \pm 0,3$  клетки на единицу длины трабекулы), чем у больных без улучшения ( $1,9 \pm 0,2$  клетки на единицу длины трабекулы) ( $p = 0,038$ ,  $t$ -критерий Стьюдента). В группе с улучшением ответа морфологически присутствовали места с активными остеобластами и активными стромальными клетками, рядом с которыми локально отмечалось повышенное число микрососудов.

Значимых различий в площади сосудов не выявлено. Тем не менее у больных с улучшением качества ответа площадь сосудов до 9 % в поле зрения (величина, сопоставимая с площадью сосудов в здоровом КМ) наблюдалась почти в 2 раза чаще (рис. 1), чем в сравниваемой группе, — 72,7 и 42,8 % соответственно (ОШ 3,2; 95% ДИ 0,33–40,3;  $p = 0,33$ ). В группе без изменений качества ответа у 57 % пациентов отмечались повышенная плотность сосудов и увеличение количества адипоцитов, особенно рядом с костными балками и эндостальными зонами. Показатели не имеют статистической значимости в связи с небольшой выборкой пациентов в группах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ свидетельствует о том, что выполнение первой аутоТГСК сопровождается улучшением качества ответа у менее 60 % больных ММ, у которых в предтрансплантационный период достигнут ЧО или охЧО. Что касается повторной аутоТГСК, то немногочисленность этой группы пациентов с преимущественно тандемной по срокам трансплантацией не дает оснований для убедительного заключения об эффективности повторной консолидации мелфаланом в высоких дозах. Тем не менее следует констатировать тот факт, что часть больных не достигает ПО и после второй аутоТГСК, что является вполне ожидаемым событием [9].

Полученные данные соответствуют информации по результатам выполнения тандемной аутоТГСК [6–8]. Разница в показателях, возможно, отчасти обусловлена недостаточной полнотой контрольного обследования в нашем исследовании.



**Рис. 1.** Сосуды микроциркуляции в трепанобиоптатах костного мозга у пациентов (А) без улучшения ответа ( $> 9\%$ , увеличенное количество) и (Б) с улучшением ответа ( $\leq 9\%$ ) (синие стрелки). Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 cl.II,  $\times 100$

**Fig. 1.** Microcirculatory vessels in bone marrow core biopsies of patients (A) without response improvement ( $> 9\%$ , increased amount) and (B) with response improvement ( $\leq 9\%$ ) (blue arrows). CD34 cl.II antibody immunohistochemical assay,  $\times 100$

Интерес к проблеме улучшения качества ответа вполне объясним. Достижение охЧО или ПО практически всегда входит в спектр показателей, связанных с улучшением выживаемости больных ММ [7, 8, 15]. Так, по данным M. Savo и соавт. [7], констатация ПО или почти ПО наряду с выполнением тандемной аутоТГСК, количеством тромбоцитов более  $150 \times 10^9/\text{л}$ , концентрацией гемоглобина более 100 г/л в дебюте заболевания и возрастом моложе 55 лет коррелирует с улучшением выживаемости без прогрессирования и бессобытийной выживаемости, а в совокупности с исходным уровнем гемоглобина более 100 г/л и сывороточного креатинина менее 177 мкмоль/л — с улучшением общей выживаемости.

Несмотря на противоречивость мнений [16–18], немаловажным условием улучшения качества ответа считается доза мелфалана, вводимого в рамках режима кондиционирования. Так, A. Vrioli и соавт. [16] сообщили о значимом увеличении частоты охЧО и выше при назначении мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с меньшей дозой — 93 и 76 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, не исключено, что у части больных в настоящем исследовании отсутствие улучшения качества ответа могло быть результатом снижения интенсивности предтрансплантационной подготовки, т. е. редукции дозы мелфалана. Тем не менее данный фактор, вероятно, приобретает принципиальное значение только в том случае, когда возникает необходимость в регулярной смене лекарственных препаратов для достижения одного из вариантов ответа. Это может отчасти быть суррогатным маркером резистентности миеломных клеток к терапии, преодоление которой возможно посредством назначения максимально допустимой дозы мелфалана или комбинацией его с другими препаратами.

В то же время совокупность собственных данных и результатов других авторов, показавших отсутствие у ряда больных ММ улучшения качества ответа и показателей выживаемости даже после тандемной аутоТГСК [8, 19], дает основание предположить важность других, нежели достижение ПО, показателей, связанных с эффективностью высокодозной консолидации [20, 21]. Одними из них, несомненно, являются

молекулярно-генетические aberrации, выявляемые при диагностике ММ или возникающие в процессе естественного течения заболевания, а также МОБ-статус. Последний следует рассматривать как другой суррогатный маркер чувствительности миеломных клеток к проводимому лечению [3, 22]. Вместе с тем включение в состав индукционных схем новых лекарственных препаратов наряду с перемещением ряда средств «резерва» в первую линию терапии и тенденцией к назначению комбинаций из 4 препаратов с разным механизмом действия [1] способны снизить или даже нивелировать прогностический потенциал стандартно используемых показателей. В такой ситуации возрастает потребность в разработке прогностических шкал на основе новых предикторов [23, 24].

Согласно проведенному исследованию, информативным может оказаться выявление аллельных вариантов в генах *IL1B*, *IL6* и *IL10*, что вполне объяснимо их непосредственной ролью в формировании специфического фенотипа ММ [25–27]. К не менее перспективным показателям следует отнести и находки, выявленные при изучении гистологических препаратов КМ, а именно плотность сосудов микроциркуляции и морфофункциональные характеристики клеток на эндосте [28–30]. Так, ранее была продемонстрирована сопряженность избыточного ангиогенеза с ухудшением выживаемости больных ММ после аутоТГСК [28, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение аутоТГСК «up-front», т. е. в первой линии после достижения одного из вариантов ответа на индукционную терапию, предполагает прежде всего улучшение качества ответа в посттрансплантационный период, что, как показало проведенное нами исследование, реализуется не во всех случаях. Возможным решением этой проблемы может быть интенсификация режима предтрансплантационной подготовки, проведение тандемной трансплантации и/или консолидирующих курсов в посттрансплантационный период. Необходимым условием индивидуального подхода к лечебному пособию и,

соответственно, модификации алгоритма терапии до, во время и/или после аутоТГСК является наличие шкалы, позволяющей прогнозировать эффективность трансплантации по результатам комплексного обследования, выполняемого после завершения отдельных этапов. Собственные данные свидетельствуют о том, что в качестве потенциальных предикторов эффективности аутоТГСК у больных ММ следует рассматривать генотипические особенности пациентов и гистологические находки в трепанобиоптатах КМ. Немногочисленность групп и отсутствие данных разных методов исследования у одних и тех же пациентов не дают основания для проведения многофакторного анализа и формирования заключительного вывода. В связи с этим нами утвержден протокол обследования больных с впервые диагностированной ММ, являющихся потенциальными кандидатами на аутоТГСК. Он включает обязательную заготовку геномной ДНК из клеток крови пациента и выполнение трепанобиопсии КМ в период после завершения индукционных курсов и до инициации режима мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

## ВКЛАД АВТОРОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Legarda MA, Cejalvo MJ, de la Rubia J. Recent advances in the treatment of patients with multiple myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3576. doi: 10.3390/cancers12123576.
- Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. *Haematologica*. 2020;105(10):2358–67. doi: 10.3324/haematol.2020.247015.
- Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020;4(25):5988–99. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827.
- 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)]
- 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)]

6. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495–502. doi: 10.1056/NEJMoa032290.

7. 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.

8. Mai TR, Benner F, 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.

9. Blocka J, Hielscher T, Goldschmidt H, Hillengass J. Response improvement rather than response status after first autologous stem cell transplantation is a significant prognostic factor for survival benefit from tandem compared with single transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1280–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.006.

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 oncohematology*. 2019;12(3):282–8. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288. (In Russ)]

11. Кострома И.И., Жернякова А.А., Запreeва И.М. и др. Опыт включения карфилзомиба в состав режима кондиционирования при выполнении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1, прил. 1):155.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Zapreeva IM, et al. Experience with the inclusion of carfilzomib into the conditioning regimen when performing autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1, Suppl 1):155. (In Russ)]

12. Gagelmann N, Kroger N. The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2020;100(2):405–19. doi: 10.1007/s00277-020-04316-8.

13. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.

14. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691–5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.

15. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(3):529–34. doi: 10.1182/blood-2011-01-332320.

16. Brioli A, vom Hofe F, Rucci P, et al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> does not increase toxicity and improves survival in comparison to reduced doses of melphalan in multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020. Published online ahead of print. doi: 10.1038/s41409-020-01170-0.

17. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, et al. Effect of melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> vs 200 mg/m<sup>2</sup> on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation—a single center experience. *Clin Transplant*. 2016;30(8):894–900. doi: 10.1111/ctr.12762.

18. Ghilardi G, Pabst T, Jeker B, et al. Melphalan dose in myeloma patients ≥ 65 years of age undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: a multicentric observational registry study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1029–37. doi: 10.1038/s41409-018-0379-y.

19. Кострома И.И., Жернякова А.А., Запreeва И.М. и др. Ретроспективный анализ выживаемости больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):73–9. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-73-79.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Zapreeva IM, et al. Retrospective survival analysis of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):73–9. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-73-79. (In Russ)]

20. Bygrave C, Pawlyn C, Davies F, et al. Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2020. Published online ahead of print. doi: 10.1111/bjh.16793.

21. Dhakal B, D'Souza A, Callander N, et al. Novel prognostic scoring system for autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2020;191(3):442–52. doi: 10.1111/bjh.16987.

22. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059–68. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907.

- 23.** Lee B-H, Park Y, Kim JH, et al. PD-L1 expression in bone marrow plasma cells as a biomarker to predict multiple myeloma prognosis: developing a nomogram-based prognostic model. *Sci Rep.* 2020;10(1):12641. doi: 10.1038/s41598-020-69616-5.
- 24.** Soliman AM, Lin TS, Mahakkanukrauh P, Das S. Role of microRNAs in diagnosis, prognosis, and management of multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7539. doi: 10.3390/ijms21207539.
- 25.** Duch CR, Figueiredo MS, Ribas C, et al. Analysis of polymorphism at site -174 G/C of interleukin-6 promoter region in multiple myeloma. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):265–7. doi: 10.1590/s0100-879x2007000200014.
- 26.** Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008;226(1):205–18. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
- 27.** Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н. и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017;1:24–31. [Tipteva TA, Chumakova OS, Baklanova TN, et al. Single-nucleotide polymorphism C(-592)A of interleukin-10 gene is associated with aortic stenosis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik.* 2017;1:24–31. (In Russ)]
- 28.** Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(1):112–8. doi: 10.15372/SSMJ20190116. [Rugal VI, Bessmeltsev SS, Semenova NYu, et al. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and treatment. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal.* 2019;39(1):112–8. doi: 10.15372/SSMJ20190116. (In Russ)]
- 29.** Ellis SL, Grassinger J, Jones A, et al. The relationship between bone, hemopoietic stem cells, and vasculature. *Blood.* 2011;118(6):1516–24. doi: 10.1182/blood-2010-08-303800.
- 30.** Покровская О.С., Менделеева Л.П., Капланская И.Б. и др. Ангиогенез в костном мозге больных множественной миеломой на различных этапах высокодозной химиотерапии. *Клиническая онкогематология.* 2010;3(4):347–53. [Pokrovskaya OS, Mendeleeva LP, Kaplanskaya IB, et al. Bone marrow angiogenesis in patients with multiple myeloma at different stages of high-dose therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2010;3(4):347–53. (In Russ)]

