Клиническая онкогематология. 2023;16(3):287–93

Clinical oncohematology. 2023;16(3):287–93

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой старше 60 лет

И.И. Кострома[1], В.А. Юдина[1,2], Р.Р. Сабитова[1], Е.С. Степченкова[3,4], Ж.В. Чубукина[1], С.С. Бессмельцев[1], С.В. Сидоркевич[1], С.В. Грицаев[1]

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

[2] ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

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

[4] ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients Aged over 60 Years

Il Kostroma[1], VA Yudina[1,2], RR Sabitova[1], ES Stepchenkova[3,4], ZhV Chubukina[1], SS Bessmeltsev[1], SV Sidorkevich[1], SV Gritsaev[1]

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

[2] VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

[3] Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

[4] NI Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнить токсичность и эффективность высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных множественной миеломой (ММ) моложе и старше 60 лет.

Материалы и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 107 больных ММ, из которых 78 были в возрасте до 60 лет (медиана 54 года), а 29 — в возрасте 61 год и старше (медиана 63 года). Всем больным аутоТГСК проводилась в период с 2017 по 2022 г. Однократная и тандемная аутоТГСК выполнены у 92 и 15 больных соответственно. Из анализа выживаемости исключены пациенты с тандемной аутоТГСК (n = 15), выбывшие из-под наблюдения (n = 8), а также умершие в ранний посттрансплантационный период (n = 4). Для расчета выживаемости учитывалась дата проведения аутоТГСК.

Результаты. При сравнительной оценке результатов в двух возрастных группах значимое различие выявлено по числу больных, которым в индукционный период назначался иксазомиб (p = 0,019) и получавших циклофосфамид в дозе 3 г/м^2 в составе режима мобилизации аутоГСК (p = 0,014), а также по дозе мелфалана 200 или 140 мг/м^2 в составе режима кондиционирования (p = 0,039 и p = 0,009 соответственно). При медиане наблюдения 13 мес. (диапазон 1–57 мес.) медиана выживаемости без прогрессирования в группах ≤ 60 *vs* > 60 лет составила 32 и 47 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,688; 95%-й доверительный интервал

ABSTRACT

Aim. To compare toxicity and efficacy of high-dose melphalan chemotherapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in multiple myeloma (MM) patients aged under and over 60 years.

Materials & Methods. The retrospective analysis was conducted on the data of 107 MM patients, 78 of them were aged under 60 years (median 54 years), and 29 of them were aged 61 years and older (median 63 years). All patients received auto-HSCT in the period of 2017–2022. Single and tandem auto-HSCT were performed in 92 and 15 patients, respectively. Patients with tandem auto-HSCT (n = 15), lost to follow-up patients (n = 8), and patients who died during early post-transplant period (n = 4) were excluded from survival analysis. Survival rates were calculated based on the date of auto-HSCT.

Results. A comparative evaluation of the results in two age groups showed a significant difference in the number of patients treated with ixazomib during the induction period (p = 0.019) and cyclophosphamide 3 g/m^2 as part of auto-HSC mobilization (p = 0.014), as well as 200 or 140 mg/m^2 melphalan as part of conditioning regimen (p = 0.039 and p = 0.009, respectively). With a follow-up median of 13 months (range 1–57 months), the median progression-free survival in the groups ≤ 60 years *vs.* > 60 years was 32 and 47 months, respectively (hazard ratio [HR] 0.688; 95% confidence interval [95% CI] 0.270–1.754; p = 0.704). The median overall survival in patients aged under 60 years appeared to be 57 months, it was not reached in patients aged 61 years and older (HR 0.689; 95% CI 0.169–2.803; p = 0.577).

[95% ДИ] 0,270–1,754; p = 0,704). Медиана общей выживаемости у больных до 60 лет оказалась равной 57 мес. и не была достигнута у больных в возрасте 61 год и старше (ОР 0,689; 95% ДИ 0,169–2,803; p = 0,577).

Заключение. Учитывая полученные данные, предлагается всех больных с впервые диагностированной ММ в возрасте до 70 лет рассматривать как потенциальных кандидатов на аутоТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, пожилые пациенты.

Conclusion. The results of the study suggest that all newly diagnosed MM patients aged under 70 years should be regarded as being eligible for auto-HSCT.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, elderly patients.

Получено: 7 марта 2023 г.
Принято в печать: 8 июня 2023 г.

Received: March 7, 2023
Accepted: June 8, 2023

Для переписки: Иван Иванович Кострома, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-54-68; e-mail: obex@rambler.ru

For correspondence: Ivan Ivanovich Kostroma, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-54-68; e-mail: obex@rambler.ru

Для цитирования: Кострома И.И., Юдина В.А., Сабитова Р.Р. и др. Эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой старше 60 лет. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):287–93.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-287-293

For citation: Kostroma II, Yudina VA, Sabitova RR, et al. Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients Aged over 60 Years. Clinical oncohematology. 2023;16(3):287–93. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-287-293

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), несмотря на регистрацию новых лекарственных препаратов и внедрение новых медицинских технологий, остается базовой составляющей алгоритма лечения больных множественной миеломой (ММ) [1–4]. Такой подход вполне объясняется результатами высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей аутоТГСК. В большинстве случаев после ее выполнения отмечается улучшение качества ответа, а при оценке объема резидуальных миеломных клеток фиксируется отрицательный результат [5, 6]. Следствие — значимое улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП). В случае своевременно назначенной и адекватно проводимой поддерживающей терапии нередко улучшаются и показатели общей выживаемости (ОВ), что в настоящее время рассматривается как основная цель лечения больных ММ [7].

В то же время следует отметить, что столь оптимистичные результаты удается достичь преимущественно у больных моложе 60 лет. При разграничении кандидатов и некандидатов на аутоТГСК принято манипулировать прежде всего возрастом, числовое выражение которого составляет главным образом 65 лет [1–3]. В результате подавляющая часть больных ММ, медиана возраста которых приравнивается к 70 годам, не получает высокодозной химиотерапии.

Отказ от проведения аутоТГСК пожилым больным ММ нередко мотивирован неудовлетворительным общим состоянием и наличием сопутствующих заболеваний, которые априори в большей степени характерны для лиц старшего возраста. Вместе с тем в случае эффективности специфической и сопроводительной терапии вполне ожидаемы нормализация показателей крови, снижение интенсивности оссалгий, улучшение функционального состояния миокарда и почек с изменением общесоматического статуса с тяжелого на удовлетворительный, что дает основание рассматривать больного старше 65 лет в качестве потенциального кандидата на аутоТГСК.

С другой стороны, выполнение аутоТГСК, предполагающее, в частности, введение циклофосфамида в высоких дозах при заготовке аутотрансплантата и мелфалана в высоких дозах во время режима кондиционирования, может сопровождаться развитием токсических осложнений, которые у пожилых больных отличаются более высокой степенью тяжести, более длительным течением и нередко бывают фатальными.

Учитывая публикации, свидетельствующие об эффективности аутоТГСК независимо от возраста [8–13], а также преимущественное направление врачами молодых больных на данный вид высокотехнологичной медицинской помощи, мы провели ретроспективное сравнительное исследование по оценке токсичности и эффективности трансплантации у больных ММ разного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения сформулированной цели были проанализированы данные 107 больных ММ, которым аутоТГСК выполнена в период 2017–2022 гг.

Больные распределены в две группы. В 1-ю группу включено 78 больных в возрасте 30–60 лет (медиана 54 года). Группа 2 была сформирована из 29 пациентов в возрасте 61–70 лет (медиана 63 года).

Однократная аутоТГСК выполнена 92 больным, тандемная — 15, из них 11 в возрасте до 60 лет и 4 — 61 год и старше.

Для анализа клинико-гематологических показателей и результатов заготовки аутотрансплантата использовались данные всех 107 больных, включенных в настоящее ретроспективное исследование.

При разборе режимов кондиционирования и течения посттрансплантационного периода были обработаны данные также всех 107 больных, но относящиеся к единственной и первой аутоТГСК.

Учитывая ранее выявленное нами отсутствие клинического приоритета тандемной трансплантации с точки зрения ее влияния на выживаемость [14], а также малое число наблюдений (n = 15) и преимущественно молодой возраст больных, при построении кривых выживаемости пациенты с тандемной аутоТГСК были исключены из исследования. Кроме того, не учитывались данные еще 12 больных по причине отсутствия достаточной информации (n = 8) и раннего летального исхода (n = 4), обусловленных у 2 пациентов COVID-19. Таким образом, показатели выживаемости были проанализированы у 80 больных: 59 из 1-й группы и 21 — из 2-й.

Вариант ответа устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по ММ (IMWG).

Минимальную остаточную болезнь (МОБ) исследовали методом проточной цитометрии с чувствительностью 10^{-4}–10^{-5}.

В связи с тем, что исследование кариотипа и флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) в дебюте заболевания проводили единичным больным, цитогенетические варианты в данной статье не рассматриваются.

Срок приживления трансплантата оценивали по достижении абсолютного числа нейтрофилов ≥ 0,5 × 10^9/л в течение 3 последовательных дней и тромбоцитов ≥ 20 × 10^9/л в течение 3 последовательных дней без трансфузий тромбоконцентрата в предшествующие 5 дней.

Статистический анализ

Анализ показателей ВБП и ОВ проводили с помощью статистической программы GraphPad Prism, версия 6.0. Для построения кривых выживаемости методом Каплана—Мейера продолжительность жизни рассчитывали от даты выполнения аутоТГСК. Для сравнения кривых использовался логранговый тест. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предтрансплантационный период число больных, которым назначался тот или иной лекарственный препарат, статистически значимо не различалось, за исключением иксазомиба, который получало только 2 больных из 2-й группы (p = 0,019).

Частота полного (ПО), очень хорошего частичного (охЧО) и частичного ответов непосредственно перед проведением аутоТГСК в группах статистически значимо не различалась. Так, частота ПО составила 33,4 (n = 26) и 41,4 % (n = 12) в 1-й и 2-й группах соответственно (p = 0,43); частота охЧО — 23,1 (n = 18) и 17,2 % (n = 5) (p = 0,51); частичный ответ — 42,3 (n = 33) и 37,9 % (n = 11) соответственно (p = 0,68). В каждой группе было также по одному больному со стабилизацией заболевания — 1,3 и 3,4 % соответственно.

Объем МОБ был изучен у 30 из 44 больных с ПО и охЧО из 1-й группы и у 13 из 17 — из 2-й. Число больных с МОБ-отрицательным статусом составило 14 (46,7 %) и 5 (38,5 %) соответственно (p = 0,61).

Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь использовались четыре режима: циклофосфамид с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), винорелбин с Г-КСФ, Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ с плериксафором. У больных из 1-й группы в отличие от пациентов 2-й группы значимо чаще использовался режим с циклофосфамидом в высоких дозах — у 23 (29,5 %) и 2 (6,9 %) соответственно (p = 0,014). У больных 2-й группы, получавших винорелбин (15 (51,7 %) *vs* 30 (38,5 %) в 1-й группе), различие не было статистически значимым (p = 0,21). По частоте применения других режимов различия также были статистически незначимыми.

По числу проведенных сеансов лейкоцитафереза 1 сеанса оказалось достаточно 41 (54,7 %) и 19 (67,9 %) больным соответственно (p = 0,22). Среднее число (диапазон) заготовленных клеток CD34+ составляло 5,02 (1,76–10,2) × 10^6/кг в 1-й группе и 4,66 (1,16–23,29) × 10^6/кг — во 2-й (p = 0,22).

Для выполнения однократной аутоТГСК или первой в случае тандемной трансплантации использовались 4 режима кондиционирования: мелфалан в дозе 200 мг/м^2 (Mel200), мелфалан в дозе 140 мг/м^2 (Mel140), мелфалан в комбинации с тиотепой и мелфалан в комбинации с карфилзомибом.

Несмотря на то что относительное число больных, получавших в составе режима кондиционирования мелфалан, было одинаковым — 60 (77 %) и 22 (75,9 %) (p = 0,90), различие в числе пациентов, которым мелфалан назначался в разных дозах, было статистически значимым. Так, режим кондиционирования Mel200 применялся значимо чаще у больных в 1-й группе, чем во 2-й, — у 52 (66,7 %) и 13 (44,8 %) соответственно (p = 0,039). Напротив, режим со сниженной дозой мелфалана (Mel140) статистически значимо чаще назначался пожилым больным — 8 (10,3 %) и 9 (31,1 %) соответственно (p = 0,009).

Различий в числе больных, получавших другие варианты режима кондиционирования, не отмечено.

Число больных, получавших Г-КСФ в посттрансплантационный период, в 1-й и 2-й группах составило 67 (85,9 %) и 27 (93,1 %) соответственно (p = 0,31). По числу больных с лихорадкой (55 (70,5 %) и 19 (65,5 %) соответственно) различия оказались статистически незначимыми (p = 0,61).

В обеих группах медиана времени приживления нейтрофилов пришлась в среднем на 11-й день: на 9–19-й день в 1-й группе и 9–26-й день — во 2-й (p = 0,68). Медиана приживления тромбоцитов также была идентичной в обеих группах и пришлась в среднем на 15-й день: 9–20-й день в 1-й группе и 11–28-й день — во 2-й (p = 0,98).

Таблица 1. Показатели, различия между которыми оказались статистически значимыми

Показатель	Группа больных		*p*
	1-я	2-я	
Иксазомиб в предтрансплантационный период	0 (0 %)	2 (6,9 %)	—
Режим мобилизации с циклофосфамидом 3 г/м^2	23 (29,5 %)	2 (6,9 %)	0,014
Режим кондиционирования Mel200	52 (66,7 %)	13 (44,8 %)	0,039
Режим кондиционирования Mel140	8 (10,3 %)	9 (31,1 %)	0,009

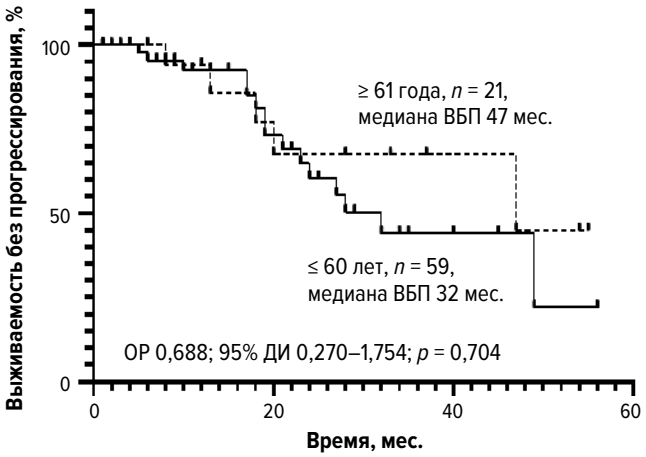

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в группах больных ММ с аутоТГСК разного возраста

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков.

Fig. 1. Progression-free survival of MM patients with auto-HSCT depending on their age

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival; ОР — hazard ratio.

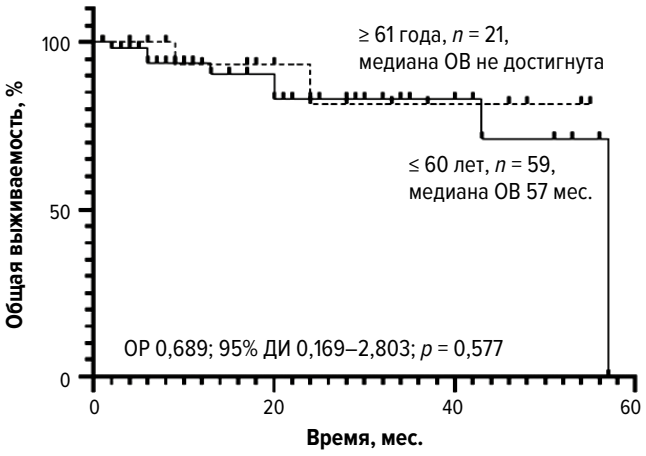

Рис. 2. Общая выживаемость в группах в группах больных ММ с аутоТГСК разного возраста

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Fig. 2. Overall survival of MM patients with auto-HSCT depending on their age

95% ДИ — 95% confidence interval; ОВ — overall survival; ОР — hazard ratio.

По числу больных, нуждающихся в донорских эритроцитах, и количеству перелитых доз получены следующие данные: 26 (33,3 %) и 9 (31,0 %) больных; медиана 1 (диапазон 1–3) и 2 (диапазон 1–4) доз соответственно; различия оказались статистически незначимыми (p = 0,81 и p = 0,13 соответственно).

Показатели, статистически значимо различающиеся между двумя группами, представлены в табл. 1.

Переливания концентрата тромбоцитов понадобились большему числу больных, чем трансфузии донорских эритроцитов. Однако и в этом случае различия в числе больных и количестве перелитых доз между группами, составившими 77 (98,7 %) и 28 (96,6 %) пациентов, медиана 2 (диапазон 1–7) и 3 (диапазон 1–16) дозы соответственно, оказались статистически незначимыми (p = 0,46 и p = 0,38 соответственно).

При медиане наблюдения 13 мес. (диапазон 1–57 мес.) медиана ВБП в 1-й и 2-й группах составила 32 и 47 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,688; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,270–1,754; p = 0,704) (рис. 1). Медиана ОВ больных в 1-й группе равнялась 57 мес. и не была достигнута во 2-й группе (ОР 0,689; 95% ДИ 0,169–2,803; p = 0,577) (рис. 2).

В период постцитостатической аплазии, т. е. до восстановления кроветворения, умерло 2 (1,9 %) больных, по одному в каждой возрастной группе. Смерть больного в 1-й группе (1,3 %) была обусловлена развитием тромбоэмболических осложнений. Смерть больного во 2-й группе (3,4 %), получавшего мелфалан в дозе 200 мг/м^2, была следствием острой сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к роли аутоТГСК в лечении больных ММ старшего возраста небезоснователен, учитывая возможность значимого улучшения показателей выживаемости, сопряженной, в частности, с длительным периодом, свободным от терапии, и существенным повышением качества жизни [15–17].

Стратификация больных ММ на кандидатов и некандидатов на аутоТГСК обычно осуществляется на этапе диагностики заболевания. Основным критерием при распределении больных в группу с проведением высокодозной химиотерапии является прежде всего возраст. В отличие от пожилых практически все молодые больные рассматриваются как вероятные кандидаты на аутоТГСК. Данный факт хорошо иллюстрирует сообщение S. Revannasiddaiah и соавт. [18], которые, проанализировав истории болезни 81 больного ММ с медианой возраста 62 года, обнаружили, что приоритет как в планировании, так и проведении аутоТГСК имели больные 65 лет и моложе, чем более старшего возраста: 57,4 *vs* 29,6 % (p = 0,020) и 38,9 *vs* 14,8 % (p = 0,040) соответственно. В то же время, принимая во внимание значение коморбидности как одного из принципиальных критериев отбора больных на трансплантацию, авторы установили, что согласно показателям шкал HSCT-CI и R-MCI потенциальными кандидатами на аутоТГСК были 81,5 и 77,8 % больных

старше 65 лет соответственно, что было существенно больше, чем показано в реальной клинической практике. Напротив, при подсчете количества баллов по шкале ICC оказалось, что ни один из больных старше 65 лет не мог претендовать на проведение аутоТГСК [18].

Согласно национальным клиническим рекомендациям 2020 г., аутоТГСК показана больным с впервые диагностированной ММ в возрасте до 65 лет. У больных 65–70 лет трансплантация возможна при удовлетворительном соматическом статусе без тяжелых сопутствующих заболеваний [2]. Примерно такие же критерии предлагаются в руководстве EHA-ESMO: соматически сохранные больные моложе 70 лет без сопутствующих заболеваний [3]. В то же время в рекомендациях NCCN 2023 г. возрастные границы не упоминаются: возраст, а также дисфункция почек не считаются противопоказанием к выполнению аутоТГСК [19].

Обобщая приведенную выше информацию, можно заключить, что отбор кандидатов на аутоТГСК среди пожилых больных должен быть индивидуализированным. В случае положительного решения необходимо, во-первых, обосновать целесообразность проведения высокодозной химиотерапии, а затем выбрать интенсивность режима кондиционирования.

Место аутоТГСК в алгоритме лечения больных с впервые диагностированной ММ в возрасте 65 лет и старше оценено в метаанализе, выполненном H. Mian и соавт. [12] по результатам 2 рандомизированных и 5 наблюдательных исследований. В обоих рандомизированных исследованиях проводилась тандемная аутоТГСК с введением мелфалана 100 мг/м^2 и интервалом в 2 мес. от первой дозы. В наблюдательных исследованиях преимущественно выполнялась однократная аутоТГСК с режимом кондиционирования Mel200, а последующую поддерживающую терапию получало лишь небольшое число больных. По данным наблюдательных исследований, отмечалось улучшение ОВ при проведении аутоТГСК, но степень доказательности оказалась низкой (ОР 0,44; 95% ДИ 0,34–0,58; $p < 0,001$). По мнению авторов, для большей убедительности целесообразно планировать проспективные сравнительные исследования с рандомизацией больных на группы с и без аутоТГСК и обязательным назначением поддерживающей терапии.

Не менее интересными представляются результаты, полученные в ходе исследования Myeloma XI, в рамках которого проведен сравнительный анализ токсичности и эффективности аутоТГСК у больных моложе 65, 65–69 и 70–75 лет [13]. Основная часть больных (84,7 %) получала мелфалан в дозе 200 мг/м^2. Назначение режима Mel140 возрастало по мере увеличения возраста (у 5,5 % больных моложе 65 лет и у 45,5 % — старше 60 лет), что было обусловлено большим числом пожилых пациентов с повышенным уровнем креатинина в сыворотке, а также сложившейся традицией в отдельных центрах. Обнаружено, что при проведении аутоТГСК, несмотря на снижение медианы ВБП по мере увеличения возраста (50,8, 40 и 34,4 мес. соответственно), медиана ОВ (95,5, 91,9 и 76 мес. соответственно) и 5-летняя ОВ (75,5, 72,7 и 65,0 % соответственно) в указанных выше трех возрастных группах практически не различались. Предполагается, что возможной причиной ухудшения ВБП у пожилых больных было снижение дозы мелфалана. В то же время при сравнении больных старшего возраста в группах с и без аутоТГСК отмечалось улучшение показателей ВБП (ОР 0,41; $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,51; $p < 0,0001$). Частота серьезных нежелательных явлений при анализе в трех группах пожилых пациентов с ММ (1-я — аутоТГСК выполнена, 2-я — трансплантация запланирована, но не выполнена, 3-я — трансплантация не планировалась) составила 26,0, 38,0 и 22,4 % соответственно. В течение первых 100 дней после трансплантации в 1-й группе летальных исходов не зарегистрировано, во 2-й и 3-й группах умерло 2 (2,7 %) и 3 (2,18 %) больных соответственно. По совокупности результатов было сделано заключение о том, что аутоТГСК — безопасная и эффективная лечебная опция в части случаев и для больных ММ в возрасте до 75 лет.

Необходимость проведения собственного анализа была продиктована прежде всего тем, что больные 60 лет и старше, которым была выполнена аутоТГСК в период с 2017 по 2021 г., составили 40 % общего числа пациентов с аутоТГСК при ММ. Другая причина — различия в дизайне опубликованных исследований, что не всегда позволяет обосновать цель выполнения трансплантации пожилым больным.

Основные недостатки нашего исследования — ретроспективный характер, короткая медиана времени наблюдения и отсутствие информации о хромосомных аберрациях в дебюте заболевания. Помимо этого группы отличались интенсивностью режимов, использованных при заготовке аутотрансплантата и в период предтрансплантационной подготовки. С другой стороны, при расчете выживаемости проанализированы истории болезни пациентов, которым была выполнена однократная трансплантация.

Несмотря на отсутствие сравнения выживаемости у пациентов с аутоТГСК и без таковой, сопоставимость показателей ВБП и ОВ в обеих возрастных группах, а также восстановление кроветворения в стандартные сроки интерпретируются нами как несомненная польза и безопасность однократной аутоТГСК в возрасте старше 60 лет. Полученные данные не противоречат сообщениям других авторов [9, 12, 13].

Использование режимов мобилизации аутоГСК низкой интенсивности у больных старше 60 лет обосновано результатами собственных исследований, в которых была продемонстрирована возможность заготовки клеток CD34+ в количестве, достаточном для проведения однократной трансплантации, после введения винорелбина в дозе 30 мг/м^2 [20, 21].

Учитывая низкую вероятность проведения повторной аутоТГСК пожилым больным, что может быть сопряжено еще и с риском кумулятивной токсичности мелфалана, данный подход, на наш взгляд, является вполне оправданным, т. к. дополнительно решает проблему безосновательного хранения невостребованного биологического материала. Напротив, преимущественное назначение циклофосфамида в высоких дозах молодым больным обосновано отчасти необходимостью заготовки трансплантата для

возможного выполнения тандемной или повторной трансплантации.

Основанием для редукции дозы мелфалана в составе режима предтрансплантационной подготовки является снижение функции почек. Уменьшение дозы с 200 до 140 мг/м^2 у пожилых пациентов нередко мотивировано дополнительными сопутствующими заболеваниями и/или сложившейся традицией. Насколько оправдано такое решение, учитывая отбор кандидатов на высокодозную химиотерапию по результатам оценки нескольких расчетных индексов, вопрос дискуссионный.

Одинаковую эффективность режима кондиционирования Mel200 у больных моложе 65 *vs* 65–75 лет продемонстрировал G. Afram и соавт. [8]. Медиана ВБП в группах составила 3,1 и 2,5 года соответственно (p = 0,122), а медиана ОВ не достигнута в обеих группах (p = 0,733). Этому отчасти соответствуют данные L. Garderet и соавт. [9], которые выявили значимое улучшение показателей ВБП и ОВ у больных 65 лет и старше при назначении режима Mel200, нежели Mel140 (p = 0,013 и p = 0,042 соответственно).

Напротив, L. Kumar и соавт. [11] не обнаружили различий в медиане ВБП и ОВ в группах с дозой мелфалана до 150 или 200 мг/м^2 в составе режима кондиционирования. Аналогичные результаты представлены G. Ghilardi и соавт. [10], проанализировавшими данные 388 больных с медианой возраста 67 лет (диапазон 65–77 лет).

Результаты собственного исследования и данные литературы дают основание предположить, что выбор интенсивности режима кондиционирования должен базироваться на анализе показателей, характеризующих состояние пациента и статус заболевания в совокупности с вариантом индукционной терапии и планируемым лечением в посттрансплантационный период [11, 22, 23].

Так, H. Auner и соавт. [22] установили, что сниженная доза мелфалана может быть достаточной у больных с ПО или охЧО. Можно предположить, что данная находка косвенно отражает чувствительность миеломных клеток к лекарственным препаратам. В свою очередь, C. Straka и соавт. [23], по данным 2 клинических исследований III фазы, обнаружили преимущество режима Mel200 и тандемной трансплантации только в случае отсутствия консолидирующих курсов с включением бортезомиба в посттрансплантационный период. Данное положение, вероятно, следует отчасти экстраполировать и на больных ММ с высоким цитогенетическим риском. Несмотря на сопоставимую эффективность двух режимов кондиционирования, выживаемость у этой категории больных была значительно хуже, чем в группе стандартного риска [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность аутоТГСК, являющейся одним из этапов лечения больных ММ, — интегральный показатель. Он аккумулирует лечебный потенциал индукционных курсов, мелфалана в высоких дозах и посттрансплантационной терапии. Немаловажной составляющей считается биологический фенотип заболевания, который определяет чувствительность миеломных клеток к лекарственным препаратам и риск прогрессирования заболевания.

Данные проведенного нами исследования дают основание рекомендовать гематологам рассматривать всех больных с впервые диагностированной ММ в возрасте до 70 лет включительно как потенциальных кандидатов на аутоТГСК. Проведение трансплантации пациентам старше 60 лет может обеспечить выживаемость, сопоставимую с показателями у больных в возрасте до 60 лет.

Комплексное обследование, включающее молекулярно-генетические исследования, клинико-гематологический мониторинг, коррекция функционального состояния внутренних органов, а также динамическая оценка соматического статуса и коморбидности с использованием специальных шкал должны быть обязательными элементами лечения больных ММ старшего возраста. Полученная информация позволит корректно выделять среди них кандидатов на аутоТГСК и, возможно, увеличить их количество.

При выборе дозы мелфалана необходимо ориентироваться не только на возраст больного и его общий физический статус, но и на эффективность индукционных курсов и планируемую терапию в посттрансплантационный период.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РНФ № 20-15-00081.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.И. Кострома, С.В. Грицаев.
Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, Р.Р. Сабитова, Ж.В. Чубукина.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: С.В. Грицаев.
Административная поддержка: С.В. Сидоркевич.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1). Вестник гематологии. 2022;18(2):4–26.

[Bessmeltsev SS. Multiple myeloma: diagnosis and therapy (part 1). Vestnik gematologii. 2022;18(2):4–26. (In Russ)]

2. Множественная миелома. Клинические рекомендации 2020 (электронный документ). Доступно по: www.oncology-association.ru/mnozhestvennaja_myeloma.pdf. Ссылка активна на 27.02.2023.

[Multiple myeloma. Clinical guidelines 2020 (Internet). Available from: www.oncology-association.ru/mnozhestvennaja_myeloma.pdf. Accessed 27.02.2023. (In Russ)]

3. Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309–22. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.

4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086–107. doi: 10.1002/ajh.26590.

5. 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.

[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. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339. (In Russ)]

6. Beksac M, Hayden P. Upfront autologous transplantation still improving outcomes in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol. 2023;10(2):80–2. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00360-X.

7. Richardson P, Jacobus S, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. N Engl J Med. 2022;387(2):132–47. doi: 10.1056/NEJMoa22049.

8. Afram G, Chaireti R, Uttervall K, et al. Conditioning with melphalan 200 mg/m^2 and subsequent ASCT improves progression-free and overall survival in elderly myeloma patients compared to standard of care. Eur J Haematol. 2022;109(6):749–54. doi: 10.1111/ejh.13861.

9. Garderet L, Beohou E, Caillot D, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. Haematologica. 2016;101(11):1390–7. doi: 10.3324/haematol.2016.150334.

10. 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.

11. Kumar L, Sahoo R, Kumar S, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Impact of melphalan dose on the transplant outcome. Leuk Lymphoma. 2023;64(2):378–87. doi: 10.1080/10428194.2022.2148214.

12. Mian H, Mian O, Rochwerg B, et al. Autologous stem cell transplant in older patients (age ≥ 65) with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. J Geriatr Oncol. 2020;11(1):93–9. doi: 10.1016/j.jgo.2019.05.014.

13. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. Haematologica 2022;107(1):231–42. doi: 10.3324/haematol.2020.262360.

14. Кострома И.И., Жернякова А.А., Запреева 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)]

15. Жернякова А.А., Ионова Т.И., Грицаев С.В. Оценка качества жизни при множественной миеломе и ее интерпретация в клинической практике. Вестник межнационального центра исследования качества жизни. 2021;37–38:69–79.

[Zhernyakova AA, Ionova TI, Gritsaev SV. Quality of life assessment in patients with multiple myeloma and its interpretation in clinical practice. Vestnik mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni. 2021;37–38:69–79. (In Russ)]

16. Жернякова А.А., Кострома И.И., Рыбакова Л.П. и др. Параметры качества жизни, тяжесть симптомов и концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови у пациентов с множественной миеломой в посттрансплантационном периоде. Вестник гематологии. 2020;16(2):36–43.

[Zhernyakova AA, Kostroma II, Rybakova LP, et al. Quality of life, symptom burden, and serum malonic dialdehyde concentration in multiple myeloma patients after stem cell transplantation. Vestnik gematologii. 2020;16(2):36–43. (In Russ)]

17. Nunnelee J, Cottini F, Zhao Q, et al. Improvement in post-autologous stem cell transplant survival of multiple myeloma patients: a long-term institutional experience. Cancers (Basel). 2022;14(9):2277. doi: 10.3390/cancers14092277.

18. Revannasiddaiah S, Nagaraju P, Palassery R, et al. The limited use of autologous hematopoietic stem cell transplant for fit older patients with multiple myeloma in India: a retrospective analysis. J Egypt Natl Canc Inst. 2022;34(1):21. doi: 10.1186/s43046-022-00123-6.

19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2023 (Internet). Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (accessed 27.02.2023).

20. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоТГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina ZhV, et al. Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT. Clinical oncohematology. 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197. (In Russ)]

21. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Факторы, связанные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у пациентов с множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):32–6. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-32-36.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina ZhV, et al. Factors Associated with Efficient Harvesting and Engraftment of Auto-Transplants in Multiple Myeloma Patients. Clinical oncohematology. 2019;12(1):32–6. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-32-36. (In Russ)]

22. Auner H, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m^2 or 200 mg/m^2 for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to collect autologous transplant outcomes in lymphoma and myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica. 2018;103(3):514–21. doi: 10.3324/haematol.2017.181339.

23. Straka C, Salwender H, Knop S, et al. Full or intensity-reduced high-dose melphalan and single or double autologous stem cell transplant with or without bortezomib consolidation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Eur J Haematol. 2021;107(5):529–42. doi: 10.1111/ejh.13690.