

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала
Дата поступления: 23.09.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Опыт проведения высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками у пациентов с множественной миеломой, получающих программный гемодиализ

Е.А. Каримова¹, Е.И. Желнова^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2}, Е.Ю. Гришина¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Д.Э. Гаглоева^{1,2}, В.Н. Якимец¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Мисюрина^{1,2}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», Москва, ул. Пехотная, д.3

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр 2.

Для переписки: Каримова Екатерина Алексеевна, врач-гематолог отделения гематологии и ВХТ, Пехотная ул., д.3, Москва, Российская Федерация, 123182

e-mail: karimova_e84@mail.ru

Реферат

Актуальность: Почечная недостаточность, в том числе диализ-зависимая, является частым осложнением множественной миеломы (ММ), однако на стандартных протоколах индукционной терапии независимость от гемодиализа (ГД) достигается лишь у 20% пациентов. Выживаемость пациентов, находящихся на программном ГД, остается неудовлетворительной. Аутологичная трансплантация стволовых клеток крови (аутоТСКК) является стандартом терапии для молодых пациентов с ММ, однако пациенты, находящиеся на программном ГД, часто исключаются из протоколов высокодозной терапии из-за риска токсичности, связанной с лечением.

Цель: оценить эффективность и безопасность проведения аутоТСКК у пациентов с множественной миеломой, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы: За период с 2015 по 2022 г в ГБУЗ ГКБ 52 была выполнена аутоТСКК 14 пациентам (8 мужчин, 6 женщин), находящимся на программном гемодиализе. Медиана возраста составила 53 года (43-66 лет). 2 пациентам выполнена тандемная трансплантация.

Согласно критериям ISS, у 11 (78%) пациентов установлена III стадия. Цитогенетическое исследование выполнено у 9 пациентов, из них мутации высокого цитогенетического риска выявлены у 2 пациентов, 7 пациентов отнесены к группе стандартного риска.

Индукционная терапия проводилась по стандартным схемам с включением бортезомиба и леналидомида – 8 пациентов получили 1 линию терапии, 6 пациентов получили 2 линии терапии. К моменту завершения индукционной терапии у 5 пациентов достигнута полная ремиссия (ПР), у 5 пациентов – очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 4 –

частичный ответ (ЧО). Мобилизация ПСКК проводилась циклофосфамидом 3 г/м² с последующей стимуляцией ГКСФ в дозе 5 мкг/кг, у 13 пациентов сборы были эффективны, одному пациенту потребовалось проведение повторной мобилизации высокими дозами этопозида. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 140 мг/м² (10 пациентов), 4 пациентам к мелфалану добавлен бендамустин 200 мг/м². Медиана количества перелитых ПСКК составила $3,61 \times 10^6$ CD34+клеток (1,34 – 9,69)

Результаты: Сроки восстановления показателей периферической крови существенно не отличались от сроков восстановления у пациентов без почечной недостаточности.

Инфекционные осложнения были представлены фебрильной нейтропенией (у всех пациентов), мукозитом 3-4 ст. (71%), некротической энтеропатией (64%), пневмонией (21%), бактериемией (50%). У 29% пациентов верифицирована герпес-вирусная инфекция. Из неинфекционных осложнений было отмечено развитие желудочно-кишечного кровотечения у 1 пациента и токсической кардиомиопатии у 1 пациента. 100-дневная трансплантат-ассоциированная летальность составила 0%.

По результатам контрольного обследования на +100 день после аутоТСКК у всех пациентов констатировано углубление ответа: у 11 (79%) пациентов достигнута ПР, у 2 (14%) – ОХЧР, у 1 (7%) сохранялся ЧО. У 8 пациентов (57%) достигнут почечный ответ и независимость от ГД.

По отдаленным результатам при медиане наблюдения 41 мес. (6 – 76 мес.) у 7 пациентов (50%) сохраняется ПР, развитие раннего рецидива отмечено у 3 пациентов (21%), из них 2 умерли от прогрессии. У 3 пациентов отмечено развитие позднего рецидива. 1 пациент умер от развития геморрагических осложнений на фоне персистирующей тромбоцитопении. 8 (57%) пациентов остаются независимыми от ГД (одному из них выполнена аллогенная трансплантация почки). 3-летняя общая выживаемость составила 78%, 3-летняя бессобытийная выживаемость – 50%

Заключение: Диализзависимая почечная недостаточность у пациентов с множественной миеломой не является противопоказанием к выполнению аутоТСКК. Проведение аутоТСКК способствует углублению гематологического ответа, а также достижению почечного ответа и независимости от гемодиализа.

Ключевые слова: Множественная миелома, почечная недостаточность, гемодиализ, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

AutoSCT in patients with multiple myeloma and dialysis-dependent nephropathy

E.A. Karimova¹, E.I. Zhelnova^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2}, E.Yu.Grishina¹, E.N.Zotina^{1,2}, D.E. Gagloeva^{1,2}, V.N.Yakimets¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Misyurina^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3, Pekhotnaya st, Moscow, Russian Federation

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 8, build 2, st. Trubetskaya, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background: Renal failure is a common complication of MM, and it is often associated with a poor prognosis. AutoSCT is a standard therapy for young patients, but it is usually avoided in a group of patients with dialysis-dependent nephropathy because of possible higher toxicity, associated with required high dose chemotherapy.

Aims: to evaluate the efficacy and safety of autoSCT in patients with dialysis-dependent nephropathy by analyzing our own experience

Methods: During 2015-2022 14 patients with dialysis-dependent MM underwent AutoSCT in MCH №52: 8 male and 6 female; median age was 53 years (43-66). 2 of them got tandem transplant procedure. According to ISS criteria, 11 (78%) patients had stage III, 1 – stage II. Cytogenetic bone marrow investigation has been conducted in 9 patients, 2 of them had high-risk cytogenetic abnormalities.

Induction therapy was performed with standard protocols: 8 patients were treated by 1 line therapy courses (6 – VCD, 2 – VRD), 6 patients got 2 line therapy. By the end of induction chemotherapy 5 patients reached CR, 5 –VGPR, 4 – PR. Hematopoietic stem cell mobilization was performed by Cyclophosphamide 3 g/m² followed by G-CSF 5 mkg/kg. All SC apheresis were effective, 1 patient got additional chemomobilization by high-dose etoposide. Melphalan 140 mg/m² was used as pre-transplant conditioning in 10 pts (78%), in 3 cases Bendamustine 200mg/m² was added to Melphalan (-1 day). Mean account of transfused CD34+ cells was 3,61x10⁶.

Results: Mean engraftment period was comparable to patients without renal failure. AutoSCTs were accompanied with following infectious complications: febrile neutropenia (100%), mucositis 3-4 st (71%), necrotic enteropathy - (64%), pneumonia (21%), bacteremia (50%). HSV 1,2; HV 6 and CMV reactivation was proved in 4 pts (29%). The patients also had following non-infectious complications: gastrointestinal bleeding – 1 pt, toxic cardiomyopathy – 1 pt. 100 day TRM was 0%.

According to the results of control investigation on +100 day after autoSCT all the patients had deeper response: 11 (79%) reached CR, 2 (14%) – VGPR, 1(7%) – PR. 8 pts (57%) showed renal response and became independent of dialysis. Long –term outcome (median follow up was 41 months (6-76): 7 (50%) pts remain CR, 3 pts (21%) relapsed early, 2 of them died on progression. 1 patient died because of hemorrhagic stroke after 12 months after autoSCT. 3 pts (21%) had late relapse. 8 (57%) remain dialysis-independency (1 of them underwent kidney transplantation). Median overall survival has not been reached. Three-year OS was 78%. Three-year progressive-free survival was 50%.

Conclusion: AutoSCT (including tandem) could be performed as consolidation therapy in patients with MM and dialysis-dependent nephropathy. AutoSCT is a chance to improve renal response and become dialysis independent, even if it has not reached during induction therapy.

Keywords: Multiple myeloma, renal failure, dialysis, autoSCT

Введение

Почечная недостаточность является частым осложнением множественной миеломы. До 20% пациентов имеют почечную недостаточность на момент постановки диагноза [1,2,3]

Развитию почечной недостаточности у пациентов с ММ способствует ряд факторов, таких как непосредственное повреждение свободными легкими цепями проксимальных канальцев почек, гиперкальциемия, дегидратация, инфекция, гиперурикемия и использование нефротоксических лекарств [4,5]

По разным данным, от 1% до 13% пациентов с множественной миеломой имеют тяжелую почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа [2,5,6].

Почечная недостаточность считается маркером плохого прогноза [2], на стандартной химиотерапии медиана выживаемости у пациентов, получающих программный гемодиализ, составляет 2-3 года [7,20].

Целью терапии ММ является подавление роста опухоли, улучшение качества жизни; увеличение продолжительности жизни больных. Терапия высокими дозами мелфалана 200 мг/м² с поддержкой аутологичными стволовыми клетками в настоящее время считается стандартной терапией для молодых пациентов с множественной миеломой [8] и улучшает исход с точки зрения показателей ремиссии, общей и безрецидивной выживаемости [9,10]. Однако пациенты с почечной недостаточностью часто исключаются из протоколов высокодозной терапии из-за риска более высокого уровня токсичности, связанной с лечением [11]. Уровень токсичности и трансплантат-ассоциированной летальности (TRM) у этих пациентов выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [12]. Однако, несмотря на повышенный риск токсичности у пациентов с диализзависимой недостаточностью, эти события не оказывают значительного влияния как на беспрогрессивную, так и на общую выживаемость [13]. В то же время, высокие дозы мелфалана с поддержкой аутологичными стволовыми клетками могут способствовать разрешению почечной недостаточности и независимости от гемодиализа, и, возможно, достижение выживаемости, сопоставимой с таковой, полученной у пациентов с нормальной функцией почек [12,14].

Таким образом, аутоТСКК может быть предложена пациентам с ММ и почечной недостаточностью, с приемлемой токсичностью и значительным улучшением функции почек у одной трети этих пациентов [14,15].

В то же время, повышение эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток остается неудовлетворенной клинической потребностью. Вариантом усиления эффективности аутоТСКК может быть комбинация высоких доз бендамустина с мелфаланом [17]. В исследованиях доказано, что сочетание высоких доз бендамустина и мелфалана позволяет добиться увеличения общей частоты ответов, а также беспрогрессивной выживаемости и, в то же время, не приводит к увеличению токсичности [18, 19].

Цель: оценить эффективность, безопасность и токсичность трансплантации аутологичных стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2022 г в ГБУЗ ГKB 52 была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 14 пациентам (8 мужчин, 6 женщин) в возрасте 43-66 лет (медиана 53 года), находящимся на гемодиализе (табл 1). 2 из них выполнена тандемная трансплантация. 9 пациентов проходили индукционную терапию в ГKB 52, 5 – были направлены из других ЛПУ различных регионов Российской Федерации для проведения аутоТСКК.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика пациентов	N=12
Пол	
<ul style="list-style-type: none"> • Муж • Жен 	8 (57%) 6 (43%)
Возраст	43 – 66 г Медиана – 53 года
Стадия по Durie-Salmon	
<ul style="list-style-type: none"> • IIB • IIIB 	1 (7%) 13 (93%)
ISS	
<ul style="list-style-type: none"> • II • III • Не определена 	1 (7%) 10 (72%) 3 (21%)
Число линий терапии	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 Общее количество курсов до мобилизации ПСКК	8 (57%) 6 (43%) 4 – 10 (медиана 6,7)
Препараты, применяемые в индукционной терапии	
<ul style="list-style-type: none"> • Бортезомиб • Леналидомид 	14 (100%) 7 (50%)

Всем пациентам в дебюте установлена III B стадия по Durie-Salmon, у всех пациентов диагностирована миеломная нефропатия. 11 пациентам проводились сеансы гемодиализа с момента установления диагноза. У 1 пациента к моменту диагностики множественной миеломы имело место развитие терминальной почечной недостаточности в исходе мочекаменной болезни, в связи с чем ему была ранее выполнена родственная аллогенная трансплантация почки. Индукционная терапия множественной миеломы проводилась на фоне иммуносупрессивной терапии, однако в связи с развитием дисфункции трансплантата перед проведением мобилизации ПСКК была выполнена трансплантатэктомия, возобновлены сеансы гемодиализа. Согласно критериям международной системы стадирования (ISS) у 11

пациентов установлена III стадия, у 1 – II стадия. Цитогенетическое исследование в дебюте было выполнено у 9 пациентов, лишь у 2 выявлены неблагоприятные цитогенетические мутации: у 1 пациента – делеция tr53 – 1 (7,1%), у 1 – амплификация 1q21.

Индукционная терапия проводилась по стандартным схемам: 8 (57%) пациентов получили 1 линию терапии (6 пациентов VCD, 2 пациента VRD), 6 пациентов (43%) получили 2 линии терапии. Суммарное количество проведенных курсов химиотерапии до мобилизации ПСКК от 4 до 10 (медиана 6,7)

К моменту завершения индукционной терапии 5 (36%) пациентов находились в полной ремиссии (ПР), у 5 (36%) пациентов достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 4 (28%) пациентов достигнута лишь частичная ремиссия (ЧР). Почечный ответ на фоне индукционной терапии не достигнут у всех 14 пациентов, сохранялась диализзависимая почечная недостаточность. 7 пациентам диализ проводился через артерио-венозную фистулу, 7 – через туннелированный ЦВК.

Мобилизация периферических стволовых клеток проводилась по стандартному протоколу циклофосфамидом в дозе 3 г/м² с последующей стимуляцией ГКСФ в дозе 5 мкг/кг. Проведено от 1 до 3 (медиана 2) сеансов афереза мононуклеаров. 13 пациентам собрано достаточное для проведения аутологичной трансплантации количество CD34+ клеток (медиана собранных ПСКК – 3,61x10⁶ CD34+клеток (1,34 – 9,69), лишь одной пациентке потребовалось дополнительное проведение химиомобилизации ПСКК высокими дозами этопозида. 5 пациентам собрано достаточное количество CD34+клеток для проведения тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 140 мг/м² (10 (71%) пациентов), 4 (29%) пациентам с целью усиления противоопухолевого эффекта добавлен бендамустин в дозе 200 мг/м². Сеансы гемодиализа на фоне кондиционирования проводились стандартно в дни -4, -2 (перед введением мелфалана), 0 (перед трансфузией аутологичных стволовых клеток) и в +1, а далее – по требованию, с учетом клинико-лабораторных данных. Среднее количество перелитых ПСКК: 3,61x10⁶ CD34+клеток (1,34 – 9,69), (минимальное количество - 1,34x10⁶ CD34+клеток).

Таблица 2. Режимы предтрансплантационного кондиционирования.

	День -4	День -3	День -2	День -1	аутоТСКК	День+1
Мелфалан 70 мг/м ²		+	+			
Бендамустин 200 мг/м ²				+/-		
Гемодиализ	+		+		+	+

Приживление нейтрофилов и тромбоцитов определялось в первый из 3 последовательных дней, в который значение нейтрофилов достигало ≥ 500 /мкл, а тромбоцитов ≥ 20 тыс./мкл и было стабильным без необходимости в заместительной терапии.

Для оценки эффективности были использованы критерии объективного ответа на лечение, разработанные Международной рабочей группой по миеломе (IMWG) [16]. Полная ремиссия (ПР) – отсутствие моноклональной секреции в сыворотке и моче, отсутствие исчезновение любых плазмоцитом и новых остеодеструкций, $\leq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге; Очень хороший частичный ответ (ОХЧО) - Выявление парапротеина в сыворотке или моче только методом иммунофиксации, но не методом электрофореза, или снижение М-белка в сыворотке на 90% и более от исходного; Частичный ответ (ЧО) - $\geq 50\%$ -ное снижение парапротеина в сыворотке на $\geq 50\%$, уменьшение суточной экскреции белка на $\geq 90\%$ или до менее 200 мг: стабилизация – отсутствие критериев ПР, ОХЧО, ЧО либо прогрессирования.

Результаты

При анализе гематологической токсичности (табл.3) средний период восстановления лейкоцитов составил 14 дней (8 - 35 дней). Восстановление тромбоцитов отмечено на +9 - 30 дни, однако у 3 пациентов имело место развитие персистирующей тромбоцитопении более 6 месяцев, что требовало проведения гемотрансфузионной терапии концентратом тромбоцитов 1-2 раза в неделю, 1 пациент умер через 12 месяцев после проведения аутоТСКК от геморрагических осложнений (геморрагический инсульт).

Инфекционные осложнения представлены фебрильной нейтропенией (у всех пациентов), мукозитом 1-2 ст. (4 (29%) пациента), 3-4 ст. (10 (71%) пациентов), некротической энтеропатией (9 (64%) пациентов), пневмонией (3 (21%)), сепсисом (7 (50%)). У 4 (29%) пациентов верифицирована герпесвирусная инфекция, представленная вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, вирусом герпеса человека 6 типа, цитомегаловирусной инфекцией.

Из неинфекционных осложнений выявлены желудочно-кишечное кровотечение (1 пациент) и токсическая кардиомиопатия (1 пациент).

100-дневная трансплантат-ассоциированная летальность составила 0%.

Таблица 3. Оценка токсичности

	N=14
Гематологическая токсичность <ul style="list-style-type: none"> • Восстановление лейкоцитов • Восстановление тромбоцитов 	+8-+35 дни (медиана - 14 дней) 11 (79%) +9- +20 дни (медиана 13 дней) 3 (21%) – персистирующая тромбоцитопения более 6 месяцев (трансфузионная зависимость)
Инфекционные осложнения <ul style="list-style-type: none"> • фебрильная нейтропения • мукозит <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 ст. • 3-4 ст. • Некротическая энтеропатия • Пневмония • Септицемия • Герпесвирусная инфекция (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса человека 6 типа) • Инвазивные микозы 	14 (100%) 14 (100%) <ul style="list-style-type: none"> • 4 (29%) • 10 (71%) 9 (64%) 3 (21%) 7 (50%) 4 (29%) 4 (29%)
Неинфекционные осложнения <ul style="list-style-type: none"> • желудочно-кишечное кровотечение • токсическая кардиомиопатия 	1 (7%) 1 (7%)

По результатам контрольного обследования на +100 день после аутоТСКК (табл.4) у всех пациентов констатировано углубление ответа: у 11 (79%) пациентов достигнута ПР, у 2 (14%) – ОХЧР, у 1 (7%) сохранялась ЧР. У 8 пациентов (57%) достигнут почечный ответ и независимость от гемодиализа. Улучшение почечной функции у этих пациентов отмечено сразу после завершения курса высокодозной химиотерапии, что позволило избежать проведения сеансов гемодиализа в период агранулоцитоза.

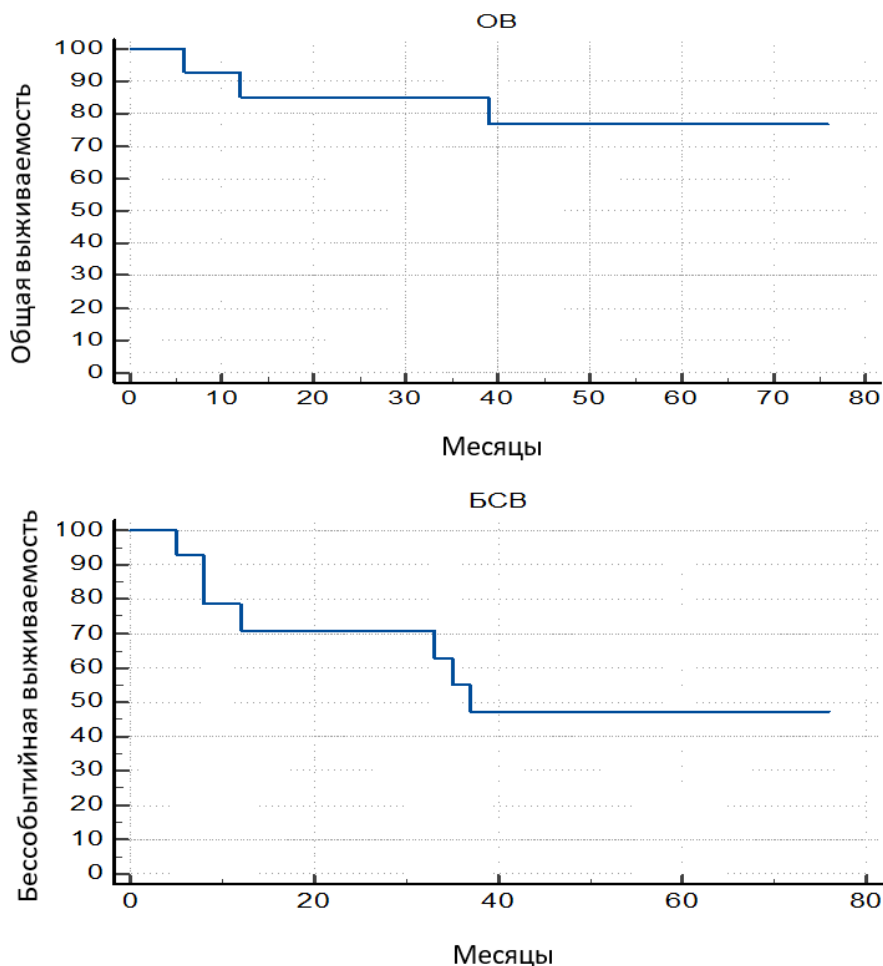
По отдаленным результатам (табл.4, медиана наблюдения составляет 41 мес. (6 – 76 мес.): у 7 пациентов сохраняется ПР. У 3 (21%) пациентов отмечено развитие раннего рецидива, 2 из них умерли от прогрессии заболевания. У 3 (21%) пациентов имело место развитие позднего рецидива. 8 (57%) пациентов остаются независимыми от ГД (пациенту, у которого на предтрансплантационном этапе был удален аллотрансплантат почки, впоследствии была выполнена повторная алогенная трансплантация почки). Медиана общей выживаемости не достигнута, 3-летняя общая выживаемость составила 78%, 3 летняя бессобытийная выживаемость 50% (рис 1). 4 пациента в настоящее время проходят противорецидивную терапию, при этом почечный ответ сохраняется.

Таблица 4. Оценка результатов

	До аутоТСКК	После аутоТСКК (D+100)	Отдаленные результаты
--	-------------	------------------------	-----------------------

Общая частота ответов	10 (71%)	13 (93%)	7 (50%)
• ОХЧР	5 (36%)	2 (14%)	
• ПР	5 (36%)	11 (79%)	7 (50%)
Почечный ответ		8 (57%)	8 (57%)
TRM		0	
Прогрессия			6 (43%)
В т.ч. смерть от прогрессии			2 (14%)
NRM (безрецидивная смертность)			1 (7%)

Рис.1 Общая и бессобытийная выживаемость



Выводы

Диализзависимая почечная недостаточность у пациентов с ММ не является противопоказанием к выполнению аутоТСКК.

С целью мобилизации ПСКК может применяться стандартный протокол с использованием циклофосамида, снижение дозы циклофосамида до $3\text{г}/\text{м}^2$ у пациентов с диализзависимой почечной недостаточностью существенно не влияет на эффективность мобилизации и сбора ПСКК. Снижение дозы мелфалана до $140\text{ мг}/\text{м}^2$ (в т.ч. в сочетании с бендамустином $200\text{ мг}/\text{м}^2$) обеспечивает приемлемый уровень токсичности у пациентов с диализзависимой почечной недостаточностью. Проведение аутоТСКК у пациентов с ММ, не достигших почечного ответа на этапе индукционной терапии, позволяет добиться улучшения почечной

функции и независимости от гемодиализа, что существенно влияет на качество жизни пациентов.

Потенциальные конфликты интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. This study received no external financial support.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Е.А. Каримова, Е.И. Желнова

Сбор и обработка данных: Е.А. Каримова, Е.И. Желнова, Е.А. Барях, Е.Ю. Гришина, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева, В.Н. Якимец, О.Л. Кочнева

Предоставление материалов исследования: Е.А. Каримова, Е.И. Желнова

Анализ и интерпретация данных: Е.А.Каримова, Е.И. Желнова, Е.А.Барях, Е.Ю.Гришина, Е.Н.Зотина, Д.Э.Гаглоева, В.Н.Якимец, О.Л.Кочнева

Подготовка рукописи: Е.А. Каримова

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

Административная поддержка: Е.И. Желнова, Е.Н. Мисюрина

ORCID авторов:

Е.А. Каримова/ E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>

Е.И. Желнова/ E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

Е.А. Барях/Е.А. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Е.Ю. Гришина/ E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>

Е.Н. Зотина/ E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Д.Э.Гаглоева/ D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>

В.Н.Якимец/ V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>

О.Л. Кочнева/ O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

Е.Н.Мисюрина/ E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

Список литературы:

1. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T: Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *Qjm* 90::773,1997-780
2. Bladé J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al: Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 158::1889,1998-1893
3. A Riccardi, PG Gobbi, G Ucci, et. al: Changing clinical presentation of multiple myeloma *Eur J Cancer* 27:1401–1405,1991
4. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial: MRC working party on leukaemia in adults. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288::1411,1984-1416,
5. Kyle R.A. Gertz M.A. Witzig T.E.et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 21-33
6. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E., Nordic Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000; 65:175–81.)
7. Augustson BM, et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; *J Clin Oncol* 2005; 23:9219-26
8. B. Barlogie, J. Shaughnessy, G. Tricot, et al. Treatment of multiple myeloma *Blood*, 103 (1) (2004 Jan 01), pp. 20-32
9. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med.* 1996; 335: 91-97
10. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E.et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *Engl J Med.* 2003; 348: 1875-1883
11. Knudsen L.M., Nielsen B., Gimsing P., Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 27-33
12. CK Lee, M Zangari, B Barlogie, et al.: Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant *Bone Marrow Transplant* 33:823–828,2004
13. Waszczuk-Gajda A. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in dialysis-dependent multiple myeloma patients-DAUTOS Study of the Polish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2018 Oct;101(4):475-485
14. GC Parikh, Al Amjad, RM Saliba, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma *Biol Blood Marrow Transplant* 15:812–816, 2009
15. Dimopoulos M, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34: 1544-1557.
16. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., San-Miguel J. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467–73.
17. Farag S., Jeker B., Bacher U. et al. Dose-intensified bendamustine and melphalan (BenMel) conditioning before second autologous transplantation in myeloma patients. *Hematol Oncol.* 2018 Oct;36(4):671-678.
18. Mark TM, Reid W, Niesvizky R. et al. A phase 1 study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 May; 19(5): 831-7.
19. Gomez-Arteaga A, Mark TM, Guarneri D et al. High-dose bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Dec;54(12):2027-2038. doi: 10.1038/s41409-019-0587-0. Epub 2019 Jun 12.
20. Evison, F., Sangha, J., Yadav, P. et al, A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 180: 588-591