

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Опыт применения режима кондиционирования Thio/Mel перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

Experience with the Use of Thio/Mel Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma

С.В. Грицаев¹, И.И. Кострома¹, А.А. Жернякова¹, И.М. Запreeва¹, Е.В. Карягина², Ж.В. Чубукина¹, С.А. Тиранова¹, И.С. Мартынкевич¹, С.С. Бессмельцев¹, А.В. Чечеткин¹

SV Gritsaev¹, II Kostroma¹, AA Zhernyakova¹, IM Zapreeva¹, EV Karyagina², ZhV Chubukina¹, SA Tiranova¹, IS Martynkevich¹, SS Bessmeltsev¹, AV Chechetkin¹

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

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

²ГБУ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

²Municipal Hospital No. 15, 4 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

РЕФЕРАТ

Актуальность. В связи с продолжающимся поиском комбинированных режимов кондиционирования как способа усиления циторедуктивного воздействия до выполнения одиночной трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) больным множественной миеломой (ММ) привлекательной опцией является добавление тиотепа к мелфалану.

Цель. Анализ данных пилотного исследования по изучению эффективности режима кондиционирования, включающего введение двух алкилирующих препаратов (тиотепа и мелфалан) с последующей аутоТГСК.

Материалы и методы. 9 больным выполнено 10 аутоТГСК с режимом кондиционирования, включавшим введение тиотепа 250 мг/м² в день –5 и мелфалана 140 мг/м² в день –2. После проведения аутоТГСК 8 пациентам назначали пегилированный филграстим. Сроки приживления трансплантата рассчитывали по абсолютному числу нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровню тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$. Токсичность режима оценивали по критериям CTCAE v5.0. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью кривых Каплана—Мейера.

Результаты. Введение тиотепа не потребовало назначения дополнительных препаратов. Частота развития мукозита и энтеропатии I–II степени тяжести составила 100 и 70 % соответственно. Повышение температуры тела зафиксировано при проведении 7 аутоТГСК. Пневмония развилась у 1 больной. Инфузия 1–3 доз тромбоконцентрата (медиана 2 дозы) потребовалась всем, за исключением одного, больным. Донорские эритроциты были перелиты 3 больным. Приживление трансплантата констатировано у всех больных в срок 10–14 дней. Медиана длительности госпитализации от дня 0 до выписки составила 16 койко-дней. После аутоТГСК у 6 из 9 больных констатировано улучшение качества ответа. Прогресси-

ABSTRACT

Background. In multiple myeloma (MM) treatment a single autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is preceded by conditioning regimens aimed at intensifying cytoreductive effect. In the course of ongoing search for combined conditioning regimens an attractive option proved to be thiotepa/melphalan combination.

Aim. Data analysis of a pilot study of the efficacy of conditioning regimens including administration of two alkylating agents (thiotepa and melphalan) with subsequent auto-HSCT.

Materials & Methods. 9 patients received 10 auto-HSCTs with conditioning regimen including administration of 250 mg/m² of thiotepa on Day –5 and 140 mg/m² of melphalan on Day –2. After auto-HSCT pegylated filgrastim was administered in 8 patients. Engraftment period was calculated on the basis of absolute neutrophil count $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ and thrombocyte level $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$. Regimen toxicity was assessed according to CTCAE v5.0. Survival rates were estimated by Kaplan-Meier curves.

Results. The use of thiotepa did not require administration of any additional drugs. The incidence of mucositis and enteropathy of grade 1–2 was 100 % and 70 %, respectively. Pyrexia was reported in 7 auto-HSCTs. Pneumonia occurred in 1 patient. The infusion of 1–3 doses of platelet concentrate (median of 2 doses) was required in all patients except for one. Donor erythrocytes were transfused to 3 patients. Engraftment was reported in all patients within the period of 10–14 days. Median hospitalization duration from Day 0 to hospital discharge was 16 patient-days. After auto-HSCT the quality of response improved in 6 out of 9 patients. MM progression was reported in one patient with complex karyotype. Further follow-up showed progression in 2 patients. By December 2018 median follow-up of 9 patients from the date of auto-HSCT was 9 months (range 3–20 months), me-

рование ММ имело место у больного с комплексным карриотипом. При последующем наблюдении прогрессирование зафиксировано у 2 пациентов. На декабрь 2018 г. медиана наблюдения за 9 больными от даты проведения аутоТГСК составила 9 мес. (диапазон 3–20 мес.), медиана выживаемости без прогрессирования — 17 мес., медиана общей выживаемости не достигнута.

Заключение. Приемлемая токсичность, улучшение качества ответа и его сохранение до 20 мес. дают основание рассматривать комбинированный режим кондиционирования Thio/Mel как возможную альтернативу стандартному режиму Mel200.

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

Получено: 26 декабря 2018 г.

Принято в печать: 25 мая 2019 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: 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

dian progression-free survival was 17 months, median overall survival was not reached.

Conclusion. Acceptable toxicity, improvement of response quality, and maintenance of it for up to 20 months allow to consider combined conditioning regimen Thio/Mel to be a possible alternative to the standard Mel200 regimen.

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

Received: December 26, 2018

Accepted: May 25, 2019

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: 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 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-282-288

ВВЕДЕНИЕ

Современный алгоритм лечения множественной миеломы (ММ) предполагает на этапе диагностики опухоли обязательную стратификацию больных на группы риска с решением вопроса о возможности выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Такой подход позволяет у пациентов с минимальным количеством сопутствующих заболеваний и сохранным соматическим статусом выбрать соответствующую схему лечения, спланировать длительность индукционной терапии, определить возможные сроки проведения аутоТГСК в качестве консолидирующего этапа и инициировать в последующем поддерживающую терапию [1, 2].

АутоТГСК признана стандартом лечения больных ММ [1–6]. Целесообразность ее выполнения была убедительно продемонстрирована в ряде клинических исследований [7–9]. Так, М. Attal и соавт. [7] рандомизировали 700 больных на две группы. После 3 индукционных курсов VRd больным первой группы была выполнена аутоТГСК и проведены еще 2 дополнительных курса VRd, а пациентам второй группы — только 2 курса VRd. В последующем все пациенты, включенные в исследование, получали поддерживающую терапию леналидомидом в течение 1 года. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП)

была значимо лучше в первой группе независимо от прогностического варианта и характера цитогенетических аберраций (50 и 36 мес. соответственно; $p < 0,001$). Этому в немалой степени способствовали большая частота полных ответов (ПО) и достигнутый отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ). В исследовании III фазы А. Palumbo и соавт. [9] после индукционной терапии по схеме Rd больных в возрасте 65 лет и моложе рандомизировали дважды: на этапе консолидации (6 курсов по схеме MPR vs двойная аутоТГСК) и на этапе поддерживающей терапии (с леналидомидом или без него). Было установлено, что выполнение аутоТГСК значимо улучшает ВБП (медиана 22,4 и 43 мес. без и с аутоТГСК соответственно; $p < 0,001$) и 4-летнюю общую выживаемость (ОВ) (65,3 и 81,6 % соответственно; $p = 0,02$).

Возраст 65 лет и старше считается одним из факторов, снижающих эффективность аутоТГСК [10]. Несмотря на это, в ряде исследований было продемонстрировано значимое улучшение не только ВБП, но и ОВ, особенно в случаях предшествующего назначения индукционных схем, включающих так называемые новые лекарственные препараты (талидомид, леналидомид или бортезомиб) [11].

Вопрос о необходимости выполнения двойной аутоТГСК остается открытым [12–15]. Так, М. Savo и соавт. [12] установили значимый приоритет двойной аутоТГСК при обнаружении в дебюте заболевания неблагоприятных хромосомных аберраций, таких

как del(17p) и t(4;14), а также в случае неэффективности содержащих бортезомиб индукционных курсов. Напротив, Е.А. Stadtmauer и соавт. [15] при рандомизации пациентов с ММ в группы с одиночной аутоТГСК, двойной аутоТГСК и только консолидирующей терапией по схеме VRd с назначением леналидомида в поддерживающем режиме всем больным не выявили различий в ВВП и ОВ. Не исключено, что повторную аутоТГСК, учитывая факт неизлечимости ММ и, соответственно, сохраняющуюся вероятность прогрессирования опухоли, предпочтительнее рассматривать как консолидирующую терапию после развития рецидива заболевания или этапа подготовки к последующей аллогенной ТГСК (аллоТГСК) [16–19]. Обоснованием такого подхода могут служить, например, данные корейских гематологов о том, что невыполнение аутоТГСК наряду с длительностью интервала от первой аутоТГСК до прогрессирования менее 18 мес. и III стадией по шкале ISS связано со значимым ухудшением ОВ больных из-за рецидивов ММ [16].

Эффективность аутоТГСК зависит от большого числа пред- и посттрансплантационных факторов. В частности, немаловажным условием является лекарственный состав индукционной терапии и срок выполнения аутоТГСК [20, 21]. Принципиальное значение имеют назначение и вид поддерживающей терапии [6, 22, 23]. Так, М.Н. Sidiqi и соавт. [6] при ретроспективном анализе данных 243 больных ММ, которым аутоТГСК была выполнена после лечения по схеме VRd, обнаружили значимое ухудшение медианы ВВП, но не ОВ при отсутствии поддерживающей терапии или назначении бортезомиба по сравнению с леналидомидом и другими вариантами терапии: 23, 28, 34 и 76 мес. соответственно ($p = 0,01$). В свою очередь, вопрос о необходимости достижения ПО перед проведением аутоТГСК остается спорным [24–26].

Рассматривая предикторы, связанные с успехом или неудачей аутоТГСК, следует подчеркнуть, что первоочередную роль играет режим предтрансплантационной подготовки (так называемый режим кондиционирования), интенсивность которого определяет степень редукции объема патологического клона со всеми вытекающими последствиями. Принципиальность этого положения обусловлена отсутствием иммуноопосредованных противолейкозных механизмов, присущих аллоТГСК и отсутствующих при аутоТГСК. В связи с этим оправданными представляются продолжающиеся поиски по усилению миелоаблативного воздействия стандартного режима кондиционирования, каковым при ММ является режим Mel200.

Анализ данных литературы, опубликованный в виде обзора в журнале «Клиническая онкогематология» в 2017 г. [27], дал нам основание обратить внимание на статью М. Musso и соавт. [28]. Авторы сообщили о недостижении медианы ВВП и ОВ у больных ММ с медианой наблюдения более 18 мес. после повторной аутоТГСК с добавлением в режиме кондиционирования тиотепы к мелфалану. Учитывая тенденцию к выполнению преимущественно одиночной трансплантации, к раннему проведению аутоТГСК при недостижении ПО, повышению верхней возрастной

границы, когда возможной представляется только однократная трансплантация, и опубликованные данные, было инициировано настоящее пилотное исследование. В работе изучалась эффективность комбинированного режима кондиционирования с введением тиотепы и мелфалана (режим Thio/Mel).

Цель настоящей работы — анализ результатов первых 10 аутоТГСК, выполненных с применением комбинированного режима кондиционирования, для оценки токсичности режима и корректировки дизайна для дальнейшего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты исследования у 9 больных ММ. Медиана возраста на момент выполнения аутоТГСК составила 57 лет (диапазон 42–67 лет). Было 6 мужчин и 3 женщины.

Диагностика заболевания и индукционная терапия, за исключением 1 больного, осуществлены в гематологических стационарах многопрофильных больниц г. Санкт-Петербурга и других городов Российской Федерации. В ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России все 9 больных госпитализировались для выполнения аутоТГСК. Обязательными условиями проведения трансплантации были подписание больными информированного согласия и комплексное обследование для оценки соматического статуса пациентов и качества ответа по критериям IMWG [29].

Режим кондиционирования включал внутривенное введение тиотепы и мелфалана в следующей последовательности. Тиотепа в дозе 250 мг/м² вводилась в день –5, мелфалан в дозе 140 мг/м² — в день –2. Трансфузия размороженной клеточной взвеси осуществлялась в день 0. Сопутствующая терапия включала гидратацию из расчета 1,5–2,0 л/м²/сут, прием фторхинолона и сульфаметоксазола/триметоприма, однократное подкожное введение пэгфилграстима в дозе 6 мг на 3-й день (за исключением 2 трансплантаций, при выполнении которых ростовые факторы не назначались).

Сроком приживления трансплантата считали 1-й день достижения абсолютного числа нейтрофилов $0,5 \times 10^9$ /л и выше, сохраняющегося в течение не менее 3 последовательных дней, и 1-й день достижения уровня тромбоцитов 20×10^9 /л и выше в течение 3 последовательных дней без трансфузий тромбоконцентрата в предшествующие 7 дней.

Тяжесть осложнений оценивали по шкале СТСАЕ v5.0.

Поддерживающая терапия леналидомидом была рекомендована всем больным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом 9 больным было выполнено 12 аутоТГСК, 3 из которых были повторные. С включением тиотепы в состав режима кондиционирования было проведено 10 аутоТГСК, т. к. 1 больной комбинированный режим предтрансплантационной подготовки назначался дважды: при проведении первой и повторной ауто-

ТГСК. Из 2 других пациентов, которым была выполнена двойная трансплантация, у одного режим Thio/Mel был применен при выполнении первой аутоТГСК, а у второго — при повторной. Соответственно у этих больных при повторной и первой аутоТГСК был использован стандартный режим кондиционирования Mel200. Таким образом, 6 (66,7 %) из 9 больных была проведена одиночная аутоТГСК.

Распределение в соответствии с иммунохимическим вариантом ММ было следующим: миелома G — 4 пациента, миелома A — 4 и миелома Бенс-Джонса — 1. Стадии II и III по классификации Durie—Salmon были у 3 и 6 больных соответственно. Поражение почек констатировано у 4 больных.

В 9 случаях аутоТГСК выполнена в составе первой линии терапии и в 1 — во второй линии по причине прогрессирования заболевания.

Число схем, назначаемых в индукционном периоде, варьировало от 1 до 3. Содержащие бортезомиб схемы (VCD, VD и/или PAD) получали все больные. Схемы с включением леналидомида (VRD, RD) назначались 4 больным. Схема с карфилзомибом использована у 1 больного.

Медиана времени от начала специфической терапии до выполнения первой аутоТГСК составила 8 мес. (диапазон 7–18 мес.).

Ко времени выполнения аутоТГСК с включением тиотепы в режим кондиционирования были получены очень хороший частичный (охЧО) и частичный (ЧО) ответы у 3 и 6 больных соответственно. Прогрессирование заболевания с появлением плазмоцитом к моменту трансплантации имело место у 1 пациента.

Цель назначения комбинированного режима кондиционирования была разной. Улучшение качества ответа при планировании одиночной аутоТГСК отмечено у 3 больных с охЧО и у 4 — с ЧО. Достижение ПО ввиду сохранения ЧО после первой аутоТГСК со стандартным режимом кондиционирования Mel200 констатировано у 1 больного; редукция объема патологического клона вследствие выявления множественных хромосомных aberrаций — у 1; раннее прогрессирование заболевания с появлением плазмоцитом — у 1. Следует отметить, что у последней больной

комбинированный режим кондиционирования был использован повторно.

Введение тиотепы пациенты переносили хорошо. Помимо стандартной премедикации, включавшей противорвотные препараты, назначения дополнительных лекарственных средств не потребовалось ни в одном случае. На период до введения мелфалана температура тела оставалась в пределах нормальных значений, показатели аминотрансфераз, билирубина и креатинина не превышали верхние границы нормы.

Количество введенных клеток CD34+ было в диапазоне 1,86–6,07 × 10⁶/кг (медиана 3,33 × 10⁶/кг).

Максимальное снижение числа лейкоцитов в крови до 0–0,4 × 10⁹/л (медиана 0,1 × 10⁹/л) было констатировано на 3–7-й день (медиана 6-й день).

В посттрансплантационный период эпизоды фебрильной нейтропении и субфебрильной температуры были зафиксированы у 3 и 4 пациентов соответственно. В 3 случаях повышения температуры тела не отмечалось.

У всех больных в период цитопении наблюдалось развитие мукозита (100,0 %), тяжесть которого не достигала III–IV степени. Энтеропатия I–II степени была зафиксирована при проведении 7 (70 %) трансплантаций. У 1 больной течение посттрансплантационного периода осложнилось рентгенологически подтвержденной пневмонией.

В связи с тромбоцитопенией больные получали трансфузии тромбоконцентрата, заготовленного методом афереза. Число доз тромбоконцентрата варьировало от 1 до 3 (медиана 2 дозы). Переливание 1 и 3 доз донорских эритроцитов потребовалось 2 и 1 больному соответственно.

Приживление трансплантата наступило у всех больных. Медиана восстановления абсолютного числа нейтрофилов составила 10 дней (диапазон 9–12 дней), тромбоцитов — 14 дней (диапазон 10–15 дней), при этом у 1 больного количество тромбоцитов в крови не уменьшалось ниже уровня 20 × 10⁹/л (табл. 1).

Длительность госпитализации от дня инфузии размороженных аутологичных гемопоэтических стволовых клеток до выписки из стационара варьировала от 13 до 18 койко-дней (медиана 16 койко-дней).

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 9)

Пациент	Возраст, лет	Иммунохимический вариант ММ, стадия	Терапия	Ответ перед аутоТГСК	Количество введенных клеток CD34+, ×10 ⁶ /кг	Приживление трансплантата, дни	
						АЧН ≥ 0,5 × 10 ⁹ /л	Тромбоциты ≥ 20 × 10 ⁹ /л
З.Б.	49	Gk, IIB	VCD, VRD, KRД, аутоТГСК	ЧО	2,13	9	13
Т.Б.	61	Ал, IIIA	VCD, VRD	ЧО	3,75	11	13
	62	Ал, IIIA	VCD, VRD, аутоТГСК	Прогрессирование	5,25	10	10
С.Г.*	42	Ал, IIB	VD, PAD,	ЧО	6,07	10	—
В.Д.	55	ВJк, IIIB	VCD	охЧО	2,91	11	14
В.З.	58	Gк, IIIB	VCD, VRD	охЧО	5,1	10	15
Л.К.	56	Ак, IIIA	VCD	ЧО	1,86	10	14
И.М.	67	Гл, IIIA	PAD	ЧО	1,8	9	12
Г.Т.	60	Gк, IIA	VCD	ЧО	3,87	10	14
Б.Д.	56	Ак, IIIA	VCD, VRD	охЧО	2,05	12	14

VJ — миелома Бенс-Джонса; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; АЧН — абсолютное число нейтрофилов; ММ — множественная миелома; охЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ.

*Больной с комплексным кариотипом.

Таблица 2. Течение посттрансплантационного периода после выполнения аутоТГСК с комбинированным режимом кондиционирования Thio/Mel ($n = 9$)

Пациент	Данные на декабрь 2018 г.
З.Б.	ПО. Через 17 мес. после аутоТГСК биохимический рецидив. Остается под наблюдением
Т.Б.	Через 5 мес. после аутоТГСК с Thio/Mel прогрессирование + плазмоцитомы. Проведена повторная аутоТГСК с Thio/Mel. ПО. Остается под наблюдением
С.Г.	Через 2 мес. выполнена повторная аутоТГСК с Mel200. Прогрессирование через 1 мес. после повторной аутоТГСК. Смерть через 7 мес. после первой аутоТГСК
В.Д.	охЧО. Остается под наблюдением
В.З.	охЧО. Остается под наблюдением
Л.К.	охЧО. Через 10 мес. после аутоТГСК рецидив
И.М.	охЧО. Остается под наблюдением
Г.Т.	охЧО. Остается под наблюдением
Б.Д.	ПО. Остается под наблюдением

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

В посттрансплантационный период улучшение качества ответа было зафиксировано у 6 больных. У 2 больных с ЧО и 1 — с охЧО достигнут ПО. Следует отметить, что у 1 из 2 пациентов с ЧО через 5 мес. после первой аутоТГСК с введением Thio/Mel установлено прогрессирование заболевания с появлением плазмоцитомы. По этой причине ей была выполнена вторая аутоТГСК с повторным применением комбинированного режима кондиционирования Thio/Mel, в результате чего достигнут ПО, подтвержденный данными контрольного ПЭТ-КТ-исследования. У 3 больных с ЧО получен охЧО, который сохранился у 2 из них. У пациента с комплексным кариотипом течение заболевания имело прогрессирующий характер, несмотря на выполнение повторной аутоТГСК с введением высокодозного мелфалана (режим кондиционирования Mel200), и закончилось летальным исходом через 7 мес. после первой аутоТГСК с введением Thio/Mel.

Ко времени обработки данных под наблюдением оставалось 8 больных, у 2 из которых установлено прогрессирование заболевания в виде биохимического (больной с ПО) и симптоматического (больная с охЧО) рецидивов (табл. 2). Следует отметить, что во втором случае по причине плохой переносимости леналидомида поддерживающая терапия проводилась со значительными отклонениями от рекомендованной схемы.

На декабрь 2018 г. медиана времени наблюдения от даты проведения аутоТГСК составила 9 мес. (диапазон 3–20 мес.). Медиана ОВ не достигнута. Медиана ВБП составила 17 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование является пилотным. Характер отбора больных, число аутоТГСК и время наблюдения не позволяют сделать принципиального вывода об эффективности изученного режима кондиционирования с включением двух алкилирующих препаратов: тиотепы и мелфалана. Вместе с тем

полученные данные дают основание для нескольких заключений, которые позволяют скорректировать дизайн исследования.

При анализе результатов следует прежде всего отметить приемлемую токсичность комбинации Thio/Mel в использованных дозах даже в случае ее двукратного применения. Ни в одном случае тяжесть мукозита и энтеропатии, зарегистрированных в 100 и 70 % случаев соответственно, не достигала III–IV степени. Одна из возможных причин — снижение дозы тиотепы до 250 мг/м². По данным M. Musso и соавт. [28], назначавших тиотепу по 275 мг/м², частота развития мукозита, диареи и токсического гепатита III–IV степени тяжести составила 9, 6 и 5 % соответственно, а повышение температуры тела было зафиксировано у 39 % больных. По мнению авторов, это не превышает показатели, наблюдаемые при режиме кондиционирования Mel200.

Снижение дозы тиотепы, возможно, могло быть причиной неудачи лечения больного с комплексным кариотипом. В исследовании M. Musso и соавт. [28] у 50 из 64 больных был проведен поиск del(13q), t(4;14) и del(17p) методом FISH. У 12 (24 %) и 5 (10 %) обследованных больных имели место аберрации del(13q) и t(4;14) с или без del(17p) соответственно. За время наблюдения в течение 6,3–33,6 мес. (медиана 18,1 мес.) прогрессирование заболевания отмечено у 13 пациентов, 3 больных умерли. Тем не менее авторы не приводят данные о связи прогрессирования ММ с характером цитогенетических поломок. Указаний о влиянии молекулярно-генетических повреждений на эффективность режимов кондиционирования, включающих тиотепу и мелфалан, нет и в сообщениях некоторых других авторов [30–32]. Это делает высказанное предположение сомнительным, но не исключает его полностью. Целесообразность же дальнейшей интенсификации режима кондиционирования путем добавления третьего цитостатического препарата представляется неоправданной, т. к. сопровождается повышением токсичности и частоты летальных исходов и не всегда улучшает результаты лечения.

Способом преодоления негативного влияния неблагоприятных цитогенетических аберраций может быть увеличение дозы мелфалана, например, до 280 мг/м², вводимого внутривенно однократно в течение 15 мин под прикрытием цитопротективного действия амифостина [33]. Однако показатели 7-летних ВБП и ОВ, составившие 10 % с медианой 22 мес. и 39 % с медианой 67 мес. соответственно, заставляют воздержаться от эскалации дозы мелфалана. Более того, H.W. Auner и соавт. [34] не выявили значимого различия в выживаемости больных в группах стандартного и высокого цитогенетического риска при использовании режимов кондиционирования Mel200 и Mel140.

Анализ данных литературы и собственного исследования говорит о возможности, во-первых, увеличить дозу тиотепы до 275 мг/м². Во-вторых, исключить из протокола больных с неблагоприятными вариантами кариотипа и инициировать для них новое исследование, предполагающее в качестве режима кондиционирования комбинацию мелфалана с карфилзомибом. Основанием для этого служат

данные о высокой эффективности карфилзомиба у больных с прогностически неблагоприятными молекулярно-генетическими повреждениями [35] и сообщении L.J. Costa и соавт. [36], которым после двукратного введения карфилзомиба с максимальной разовой дозой 56 мг/м² в комбинации с мелфаланом 200 мг/м² удалось продемонстрировать приемлемый профиль токсичности, восстановление кровотока в среднестатистические сроки, улучшение качества ответа у 62 % больных с рецидивами и резистентным течением ММ, 1-летние ВВП и ОВ 66,7 и 88,1 % соответственно.

Прогрессирование заболевания у одной из наших больных могло быть результатом, прежде всего, неадекватной поддерживающей терапии с уменьшением количества дней приема леналидомида и увеличением длительности межкурсовых интервалов. В то же время M. Musso и соавт. [28] после повторной аутоТГСК не назначали консолидирующих курсов и поддерживающей терапии, что, тем не менее, сопровождалось длительной медианой выживаемости больных ММ. Является ли данный результат следствием достижения МОБ-отрицательного статуса у основной части больных по причине двойной трансплантации и усиления интенсивности одного из режимов кондиционирования, неизвестно. Однако, учитывая, что объем резидуальных миеломных клеток, так же как цитогенетическое исследование в дебюте заболевания, оценивается не во всех случаях и тенденцию к выполнению одиночной аутоТГСК, считаем целесообразным сохранить поддерживающую терапию леналидомидом после аутоТГСК в качестве обязательного элемента новой редакции протокола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приемлемая токсичность, улучшение качества ответа и его сохранение до 20 мес. дают основание рассматривать режим кондиционирования Thio/Mel как возможную альтернативу стандартному режиму Mel200 в случае планирования одиночной аутоТГСК у больных с неполным ответом ко времени трансплантации. Для определения окончательного места комбинированного режима кондиционирования, включающего тиотепа и мелфалан, необходимо дальнейшее накопление фактического материала. В то же время результаты пилотного исследования позволяют рассчитывать на расширение списка режимов предтрансплантационной подготовки, что, несомненно, будет способствовать индивидуализации выполнения отдельных этапов аутоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Грицаев.

Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, А.А. Жернякова, И.М. Запорева, Е.В. Карягина, Ж.В. Чубукина, С.А. Тиранова.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: С.В. Грицаев, И.И. Кострома, А.А. Жернякова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: С.С. Бессмельцев, А.В. Четчин, С.В. Грицаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.
[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 p. (In Russ)]
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24.
[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-S2-1-24. (In Russ)]
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046–60. doi: 10.1056/NEJMra1011442.
4. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011;117(23):6063–73. doi: 10.1182/blood-2011-02-297325.
5. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Haematologica. 2014;99(2):232–42. doi: 10.3324/haematol.2013.099358.
6. Sidiqi MH, Aljama MA, Bin Riaz I, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2018;8(8):106. doi: 10.1038/s41408-018-0147-7.
7. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, 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(2):91–7.
9. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895–905. doi: 10.1056/NEJMoa1402888.
10. Thoennissen GB, Gorlich D, Bacher U, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in the era of novel drug induction: a retrospective single-center analysis. Acta Haematol. 2017;137(3):163–72. doi: 10.1159/000463534.
11. Ozaki S, Harada T, Saitoh T, et al. Survival of multiple myeloma patients aged 65–70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. Acta Haematol. 2014;132(2):211–9. doi: 10.1159/000357394.
12. Cavo M, Beksac M, Rosinol L, et al. Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: an integrated analysis of patient-level data from phase III European studies. Blood. 2013;122(21):767.
13. Thoennissen GB, Dimopoulos M, et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). Blood. 2016;128(22):673.
14. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). Blood. 2016;128(22):242.
15. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (RVD) consolidation with lenalidomide maintenance (ACM), tandem autoHCT with lenalidomide maintenance (TAM), and autoHCT with lenalidomide maintenance (AM) for upfront treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow

Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). *Blood*. 2016;128(22):LBA-1.

16. Yhim HY, Kim K, Kim JS, et al. Matched-pair analysis to compare the outcomes of a second salvage auto-SCT to systemic chemotherapy alone in patients with multiple myeloma who relapsed after front-line auto-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):425–32. doi: 10.1038/bmt.2012.164.
17. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(5): 417–22. doi: 10.1038/bmt.2008.334.
18. Abbi KKS, Zheng J, Devlin SM, et al. Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):468–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.677.
19. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):874–85. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70245-1.
20. Benson DM, Panzner K, Hamadani M, et al. Effects of induction with novel agents versus conventional chemotherapy on mobilization and autologous stem cell transplant outcomes in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):243–51. doi: 10.3109/10428190903480728.
21. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Early versus delayed autologous transplantation following IMiD-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118(6):1585–92. doi: 10.1002/cncr.26422.
22. Ashcroft J, Judge D, Dhanasiri S, et al. Chart review across EU5 in MM post-ASCT patients. *Int J Hematol Oncol*. 2018;7(1):JH05. doi: 10.2217/ijh-2018-0004.
23. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279–89. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
24. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(2):161–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704545.
25. Kim JS, Kim K, Cheong JW, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(4):463–70. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.
26. Gertz MA, Kumar S, Lacy MQ, et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction. *Blood*. 2010;115(12):2348–53. doi: 10.1182/blood-2009-07-235531.
27. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12.

[Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Bessmeltsev SS. Certain Aspects of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology*. 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12. (In Russ)]

28. Musso M, Messina G, Marcacci G, et al. High-dose melphalan plus thiotepa as conditioning regimen before second autologous stem cell transplantation for “de novo” multiple myeloma patients: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1932–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.011.
29. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
30. Schiffman KS, Bensinger WI, Appelbaum FR, et al. Phase II study of high-dose busulfan, melphalan and thiotepa with autologous peripheral blood stem cell support in patients with malignant disease. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(6):943–50.
31. Zaid AB, Abdul-Hai A, Grotto I, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2480–4. doi: 10.3109/10428194.2013.782608.
32. Anagnostopoulos A, Aleman A, Ayers G, et al. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2004;100(12):2607–12. doi: 10.1002/cncr.20294.
33. Hari P, Reece DE, Randhawa J, et al. Final outcomes of escalated melphalan 280mg/m² with amifostine cytoprotection followed autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: high CR and VGPR rates do not translate into improved survival. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(2):293–9. doi: 10.1038/s41409-018-0261-y.
34. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² 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.
35. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):49. doi: 10.1186/s13045-018-0583-7.
36. Costa LJ, Landau HJ, Chhabra S, et al. Phase 1/2 trial of carfilzomib plus high-dose melphalan preparative regimen for salvage autologous hematopoietic cell transplantation followed by maintenance carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1379–85. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.036.