



## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с поражением почек

### Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma with Renal Impairment

*М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев, Д.А. Миронова, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко*

*MV Firsova, LP Mendeleeva, MV Solov'ev, DA Mironova, LA Kuzmina, VG Savchenko*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Изучить эффективность, спектр побочных эффектов высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных множественной миеломой (ММ) с острым повреждением почек, в т. ч. с потребностью в гемодиализе (ГД).

**Aim.** To study the efficacy and adverse event spectrum of high-dose chemotherapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in multiple myeloma (MM) patients with acute renal impairment, including hemodialysis (HD) dependence.

**Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование включено 64 пациента (30 мужчин, 34 женщины) с ММ, протекающей с поражением почек, в возрасте 19–65 лет (медиана 54 года), которым с 2013 по 2019 г. выполнена аутоТГСК. Медиана креатинина при первичной диагностике ММ составила 462 мкмоль/л, медиана скорости клубочковой фильтрации — 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (CKD-EPI). 23 (36 %) пациента были ГД-зависимыми при диагностике заболевания. В результате индукционной терапии прекратить ГД удалось у 13 (57 %) из 23 больных. Перед аутоТГСК общий противоопухолевый ответ составил 91 % (полная ремиссия — 45 %), общий почечный ответ — 80 % (полный почечный ответ — 28 %). Во время выполнения аутоТГСК 10 пациентов оставались ГД-зависимыми. Анализ проводился в двух группах: «ГД–» (больные, независимые от программного ГД во время выполнения аутоТГСК,  $n = 54$ ) и «ГД+» (больные, которым аутоТГСК выполнялась на фоне программного ГД,  $n = 10$ ).

**Materials & Methods.** The retrospective single-center study enrolled 64 MM patients (30 men and 34 women) with renal impairment, aged 19–65 years (median 54 years), who received auto-HSCT in the period from 2013 to 2019. Newly diagnosed patients had a median creatinine of 462  $\mu\text{mol/L}$  and a median glomerular filtration rate of 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI). HD dependence was reported in 23 (36 %) patients on diagnosis date. As a result of the induction therapy, in 13 (57 %) out of 23 patients HD could be discontinued. Prior to auto-HSCT, overall antitumor response was 91 % (complete remission was 45 %), overall renal response was 80 % (complete renal response was 28 %). In the course of auto-HSCT 10 patients remained HD dependent. Two groups were analyzed: “HD–” (program HD-independent patients during auto-HSCT,  $n = 54$ ) and “HD+” (program HD-dependent recipients of auto-HSCT,  $n = 10$ ).

**Результаты.** Реактивация герпесвирусной инфекции и обратимая токсическая энцефалопатия развивались статистически значимо чаще у больных из группы «ГД+» по сравнению с группой «ГД–» (30 vs 6 %,  $p = 0,04$  и 20 vs 0 %,  $p = 0,02$  соответственно). Больным, зависимым от ГД, статистически значимо чаще требовались трансфузии эритроцитной массы по сравнению с ГД-независимыми пациентами (100 vs 35 % случаев;  $p = 0,0001$ ). Через 100 дней после аутоТГСК общий противоопухолевый ответ увеличился с 91 до 96 %, частота полных ремиссий возросла с 45 до 64 %. После аутоТГСК отмечалось повышение частоты полных почечных ответов с 28 до 34 %, однако общий почечный ответ оставался в пределах 80 %. После аутоТГСК в 1 наблюдении ГД

**Results.** Herpes virus infection reactivation and reversible toxic encephalopathy were observed significantly more often in “HD+” than in “HD–” group (30 % vs. 6 %,  $p = 0.04$  and 20 % vs. 0 %,  $p = 0.02$ , respectively). HD-dependent patients required red blood cell transfusion significantly more often than HD-independent patients (100 % vs. 35 % of cases;  $p = 0.0001$ ). In 100 days after auto-HSCT, overall antitumor response increased from 91 % to 96 %, the rate of complete remission increased from 45 % to 64 %. After auto-HSCT the rate of complete renal response increased from 28 % to 34 %, however, overall renal response remained within the range of 80 %. After auto-HSCT, in a single case HD was discontinued. As a result of the treatment, 14 (61 %) patients became HD-independent. Transplantation-associated mortality was not reported. During median follow-up of 48 months, 5-year overall survival was 70 % and 5-year disease-free survival was 42 %.

прекращен. В результате лечения 14 (61 %) больных стали независимыми от ГД. Летальность, связанная с трансплантацией, отсутствовала. При медиане наблюдения 48 мес. 5-летняя общая выживаемость больных составила 70 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 42 %.

**Заключение.** Выполнение аутоТГСК — возможный, безопасный и эффективный метод лечения пациентов с ММ, осложненной острым повреждением почек. Проведение индукционной терапии с последующей аутоТГСК позволило уменьшить потребность в ГД с 36 % в дебюте ММ до 14 % по окончании лечения.

**Ключевые слова:** множественная миелома, аутоТГСК, гемодиализ, острое повреждение почек, цилиндрическая нефропатия.

**Получено:** 8 июля 2021 г.

**Принято в печать:** 28 ноября 2021 г.

*Для переписки:* Майя Валерьевна Фирсова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: firs-maia@yandex.ru

*Для цитирования:* Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с поражением почек. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):97–106.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106

**Conclusion.** Auto-HSCT is a feasible, safe, and effective treatment of MM patients with acute renal impairment. Induction therapy with subsequent auto-HSCT resulted in less need for HD which was 36 % at MM onset and 14 % on completing the treatment.

**Keywords:** multiple myeloma, auto-HSCT, hemodialysis, acute renal impairment, cast nephropathy.

**Received:** July 8, 2021

**Accepted:** November 28, 2021

*For correspondence:* Maiya Valerevna Firsova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: firs-maia@yandex.ru

*For citation:* Firsova MV, Mendeleeva LP, Solov'ev MV, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma with Renal Impairment. Clinical oncohematology. 2022;15(1):97–106. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших проявлений симптоматической множественной миеломы (ММ) является специфическое поражение почек, встречающееся в 20–50 % случаев, по данным разных авторов [1, 2]. Согласно общепринятым критериям диагностики ММ, о почечном повреждении свидетельствует повышение креатинина выше 177 мкмоль/л или же снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3]. Тяжелое повреждение почек с утратой их функции и потребностью в заместительной почечной терапии наблюдается у 5–9 % пациентов [4, 5]. Данные Российского регистра согласуются с показателями, представленными в литературе. При диагностике ММ у 22 % больных выявляется снижение СКФ < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При этом более чем у 1/3 пациентов СКФ составила менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а 23 % больных требовалась заместительная почечная терапия [6]. Основной причиной почечного повреждения при ММ является токсическое воздействие моноклональных легких цепей иммуноглобулинов на базальную мембрану почечных канальцев. Острое повреждение почек более чем в 50 % случаев обусловлено миеломной цилиндрической нефропатией, которая развивается, когда продукция легких цепей превышает способность клеток канальцев к их эндоцитозу и катаболизму. В результате этого излишнее количество легких цепей вместе с белком уромодулином образует агрегаты в дистальном отделе нефрона. Отложение белковых цилиндров в дистальных канальцах вызывает

острое канальцевое повреждение, сопровождающееся интерстициальным воспалением, а впоследствии процесс переходит в хроническую форму — развивается фиброз и атрофия эпителия канальцев [7, 8].

Миеломная цилиндрическая нефропатия — потенциально обратимое состояние. Одним из клинических предикторов обратимости почечного повреждения является достижение противоопухолевого ответа. При своевременно начатой специфической противоопухолевой терапии в ряде случаев удается полностью или частично восстановить почечную функцию. Степень выраженности морфологических изменений в почке также служит важнейшим прогностическим фактором восстановления ее функции. Российские исследователи в своей работе убедительно показали, что при выраженном фиброзе интерстиция канальцев (> 40 %) даже в случае достижения противоопухолевого ответа вероятность обратимости почечного повреждения крайне низка [9].

В эру стандартной химиотерапии вовлечение почек в патологический процесс было фактором, неблагоприятно влияющим на выживаемость больных. Применение новых препаратов с биологическим механизмом действия привело к улучшению результатов лечения этой категории пациентов [10–12]. Ранее больные с тяжелым повреждением почек не рассматривались в качестве кандидатов на проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). С течением времени исследователи пересмотрели свои позиции в отношении лечения больных с терминальной

стадией хронической почечной недостаточности. Постепенно началось включение больных ММ с поражением почек, в т. ч. диализ-зависимых пациентов, в протоколы высокодозной терапии. В 2016 г. Международная рабочая группа по изучению ММ (IMWG) разработала рекомендации по диагностике и лечению больных ММ, осложненной повреждением почек [1]. В отношении проведения аутоТГСК у данной категории пациентов эксперты рекомендуют придерживаться следующих постулатов. АутоТГСК остается стандартом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной поражением почек. Выполнение аутоТГСК возможно в т. ч. больным, зависимым от проведения программного гемодиализа (ГД). Наличие повреждения почек не оказывает негативного влияния на приживление трансплантата. При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендовано снижение дозы мелфалана. Это обусловлено результатами исследований, которые показали одинаковую эффективность терапии как при использовании мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, так и в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>. При этом применение мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> у больных с поражением почек ассоциируется с повышением риска летальности, связанной с трансплантацией, — 4 vs 1 % у больных без почечного повреждения [13, 14].

Врачебное сообщество и сегодня настороженно относится к высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК у больных ММ с поражением почек. Ранее мы сообщали о безопасности и эффективности проведения аутоТГСК пациентам, находящимся на ГД [15]. В настоящей статье представлен 7-летний опыт выполнения аутоТГСК больным ММ с разной степенью выраженности поражения почек.

**Цель исследования** — изучить клиническую эффективность, спектр побочных эффектов высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК у больных ММ с острым повреждением почек, в т. ч. с потребностью в диализе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное одноцентровое исследование включено 64 пациента (30 мужчин, 34 женщины) с ММ, протекающей с поражением почек в дебюте заболевания, в возрасте 19–65 лет (медиана 54 года), которым с 2013 по 2019 г. выполнена аутоТГСК. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG 2014 г. [3]. В случае диагностики заболевания до 2014 г. проводилась ретроспективная ревизия диагноза с учетом современных критериев. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных отмечалась экскреция белка Бенс-Джонса. При этом у половины пациентов (53 %) секретировались только свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулина в сыворотке. У 28 % больных также определялась секреция парапротеина G, у 14 % — парапротеина A, в единичных случаях наблюдалась секреция парапротеинов D и M.

Примерно у равного числа больных встречались как κ-СЛЦ, так и λ-СЛЦ иммуноглобулина. У большинства пациентов установлена III стадия

**Таблица 1.** Характеристика больных ММ с поражением почек

| Показатель   | Пациенты с ММ, n = 64 |
|--|-----------------------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет   | 54 (19–65)            |
| Пол  |                       |
| Мужчины  | 30 (47 %)             |
| Женщины  | 34 (53 %)             |
| Тип секреции   |                       |
| A  | 9 (14 %)              |
| G  | 18 (28 %)             |
| D  | 2 (3 %)               |
| M  | 1 (2 %)               |
| Только СЛЦ   | 34 (53 %)             |
| Экскреция белка Бенс-Джонса  | 64 (100 %)            |
| Тип СЛЦ  |                       |
| κ  | 35 (55 %)             |
| λ  | 29 (45 %)             |
| Стадия по Durie—Salmon   |                       |
| II   | 10 (16 %)             |
| III  | 54 (84 %)             |
| Стадия по ISS  |                       |
| I  | 1 (2 %)               |
| II   | 5 (8 %)               |
| III  | 47 (73 %)             |
| Нет данных   | 11 (17 %)             |
| Стадия по R-ISS  |                       |
| II   | 5 (8 %)               |
| III  | 34 (53 %)             |
| Нет данных   | 25 (39 %)             |
| Медиана (диапазон) гемоглобина, г/л  | 85 (50–118)           |
| Медиана (диапазон) ЛДГ, ЕД/л   | 423 (96–1800)         |
| Нет данных   | 20 (31 %)             |
| β2-микроглобулин   |                       |
| < 5,5 мг/л   | 4 (6 %)               |
| ≥ 5,5 мг/л   | 51 (80 %)             |
| Нет данных   | 9 (14 %)              |
| Цитогенетическое исследование  | 23 (36 %)             |
| Медиана (диапазон) креатинина, мкмоль/л  | 462 (178–2435)        |
| Медиана (диапазон) СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                     | 10 (1–37)             |
| Медиана (диапазон) плазматических клеток в миелограмме, %                        | 36 (1–92)             |
| Медиана (диапазон) времени от старта диализа до начала индукционной терапии, дни | 23 (0–72)             |
| Гемодиализ в дебюте  | 23 (36 %)             |

СКД-EPI — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ISS — Международная система стадирования; R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ММ — множественная миелома; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СЛЦ — свободные легкие цепи.

ММ согласно общепринятым классификациям (Durie—Salmon, ISS и R-ISS). Одним из основных критериев включения в исследование служило повышение содержания креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л в дебюте ММ. Медиана содержания креатинина при диагностике ММ составила 462 мкмоль/л. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). В дебюте ММ значения СКФ варьировали от 1 до 37 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (медиана СКФ 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Заместительная почечная терапия потребовалась 23 (36 %) больным. Медиана времени от начала про-

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика больных ММ в зависимости от потребности в заместительной почечной терапии во время аутоТГСК

| Показатель  | Пациенты без ГД во время аутоТГСК (n = 54) | Пациенты с ГД во время аутоТГСК (n = 10) |
|---|--|--|
| Медиана (диапазон) возраста, лет  | 52,7 (19–65)                               | 57 (39–65)                               |
| Пол   |  |  |
| Мужчины   | 28 (52 %)                                  | 2 (20 %)                                 |
| Женщины   | 26 (48 %)                                  | 8 (80 %)                                 |
| Тип СЛЦ   |  |  |
| к   | 30 (56 %)                                  | 5 (50 %)                                 |
| λ   | 24 (44 %)                                  | 5 (50 %)                                 |
| Медиана (диапазон) креатинина, мкмоль/л                                 | 133 (33–450)                               | 740 (475–1029)                           |
| Медиана (диапазон) СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>            | 47 (9–116)                                 | 5 (3–9)                                  |
| Индукционная терапия  |  |  |
| 1 линия терапии   | 40 (74 %)                                  | 9 (90 %)                                 |
| ≥ 2 линий в индукции  | 14 (26 %)                                  | 1 (10 %)                                 |
| Медиана (диапазон) времени от начала индукции до аутоТГСК, дни          | 350 (151–751)                              | 314 (164–830)                            |
| Ответ перед аутоТГСК  |  |  |
| ПР  | 46 %                                       | 40 %                                     |
| охЧР  | 35 %                                       | 60 %                                     |
| ЧР  | 10 %                                       | —  |
| Стабилизация  | 6 %  | —  |
| Прогрессирование  | 3 %  | —  |
| Количество мобилизаций ГСК  |  |  |
| 1   | 52 (96 %)                                  | 8 (80 %)                                 |
| 2   | 2 (4 %)                                    | 2 (20 %)                                 |
| Медиана (диапазон) заготовленных ГСК, ×10 <sup>9</sup> /кг клеток CD34+ | 7,4 (2,5–33,5)                             | 3,83 (1,94–6,83)                         |
| Доза мелфалана  |  |  |
| 140 мг/м <sup>2</sup>   | 4 (8 %)                                    | 9 (90 %)                                 |
| 200 мг/м <sup>2</sup>   | 50 (92 %)                                  | 1 (10 %)                                 |
| Тандемная аутоТГСК  | 16 (30 %)                                  | 1 (10 %)                                 |
| Поддерживающая терапия  | 30 (56 %)                                  | 4 (40 %)                                 |

СКД-EPI — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГД — гемодиализ; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ММ — множественная миелома; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СЛЦ — свободные легкие цепи; ЧР — частичная ремиссия.

граммного ГД до старта противоопухолевой терапии составила 23 дня.

Индукционная терапия по содержащим бортезомиб схемам проводилась всем больным, что привело к достижению глубокого противоопухолевого эффекта у большинства из них (77 %). Ввиду недостаточного противоопухолевого ответа вторая линия терапии с использованием иммуномодуляторов выполнена в 20 % наблюдений, третья линия терапии потребовалась 3 % больных.

Оценка противоопухолевого ответа проводилась согласно критериям IMWG 2006 г. Для оценки почечного ответа использовались критерии IMWG 2010 г. [16, 17].

Перед этапом аутоТГСК полная ремиссия (ПР) достигнута у 45 % больных, очень хорошая частичная ремиссия (охЧР) — у 36 %, частичная ремиссия

(ЧР) — у 10 %, стабилизация — у 6 %, прогрессирование — у 3 %. Почечный ответ перед аутоТГСК отмечен у 80 % больных. При этом полный почечный ответ констатирован у 28 % пациентов, частичный — у 18 %, минимальный — у 34 %. У 20 % больных по завершении индукционной терапии почечного ответа не наблюдалось. В результате индукционной терапии прекратить ГД удалось у 13 (57 %) из 23 больных.

АутоТГСК на фоне заместительной почечной терапии выполнена 10 пациентам. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у большинства пациентов (94 %) проводилась однократно. В 6 % наблюдений ввиду неэффективной мобилизации потребовалась повторная процедура с применением других схем. У 77 % больных мобилизация ГСК проведена по схеме: циклофосфамид + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), в 17 % наблюдений использовался Г-КСФ в монорежиме. В случаях прогрессирования заболевания заготовка ГСК осуществлялась после курса VRD-PACE с последующим применением Г-КСФ. При неэффективной первой мобилизации повторная процедура выполнялась с применением плериксафора. Количество заготовленных ГСК варьировало от 1,94 до 33,5 × 10<sup>9</sup>/кг клеток CD34+ (медиана 7,15 × 10<sup>9</sup>/кг клеток CD34+).

Предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> проведено 80 % больных. Снижение дозы мелфалана до 140 мг/м<sup>2</sup> потребовалось в 20 % случаев ввиду тяжелого повреждения почек. Однократная трансплантация выполнена у 73 % больных (n = 47), тандемная аутоТГСК — у 27 % (n = 17). Анализ частоты и спектра осложнений раннего посттрансплантационного периода, сроков восстановления показателей гемограммы, а также потребности в заместительной трансфузионной терапии проводился в двух группах: «ГД-» (больные, независимые от программного ГД во время выполнения аутоТГСК, n = 54) и «ГД+» (больные, которым аутоТГСК выполнялась на фоне программного ГД, n = 10).

Оценка противоопухолевого и почечного ответов проводилась в контрольные сроки (+100 дней и +1 год после аутоТГСК).

### Статистический анализ

Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0). Статистический анализ выполнен с оценкой выживаемости по методу Каплана—Мейера с определением статистической значимости (по лог-ранговому тесту) и частотного анализа (с применением таблиц сопряженности и критерия Фишера).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от потребности в заместительной почечной терапии во время аутоТГСК. Две и более линий терапии чаще требовались больным из группы «ГД-» по сравнению с больными из группы «ГД+». Несмотря на достижение быстрого противоопухолевого ответа у большинства пациентов, зависимых от диализа, почечный ответ не

Таблица 3. Характеристика раннего посттрансплантационного периода у больных ММ

| Показатель  |   | Пациенты без ГД во время аутоТГСК (n = 54) | Пациенты с ГД во время аутоТГСК (n = 10) | p             |
|---|---|--|--|---------------|
| Осложнения в ранний посттрансплантационный период | Мукозит III–IV степени  | 19 (35 %)                                  | 3 (30 %)                                 | 1,00          |
|   | Пневмония   | 8 (15 %)                                   | 4 (40 %)                                 | 0,08          |
|   | Септицемия  | 9 (17 %)                                   | 4 (40 %)                                 | 0,19          |
|   | Герпесвирусная инфекция   | 3 (6 %)                                    | 3 (30 %)                                 | <b>0,04</b>   |
|   | Антибиотики не применялись  | 3 (6 %)                                    | 0  | 1,00          |
|   | ≥ 2 курсов антибиотиков   | 28 (52 %)                                  | 7 (70 %)                                 | 0,30          |
|   | Энцефалопатия   | 0  | 2 (20 %)                                 | <b>0,02</b>   |
|   | Инфаркт миокарда  | 0  | 1 (10 %)                                 | 0,16          |
|   | Нарушения ритма сердца  | 3 (6 %)                                    | 1 (10 %)                                 | 0,50          |
| Сроки восстановления показателей гемограммы       | Медиана (диапазон) восстановления лейкоцитов > 1 × 10 <sup>9</sup> /л, дни после аутоТГСК   | 14 (10–52)                                 | 13 (10–21)                               |               |
|   | Медиана (диапазон) восстановления тромбоцитов > 50 × 10 <sup>9</sup> /л, дни после аутоТГСК | 15 (9–73)                                  | 13,5 (11–21)                             |               |
|   | Медиана (диапазон) длительности миелотоксического агранулоцитоза, дни                       | 9 (6–18)                                   | 8,5 (7–11)                               |               |
| Заместительная терапия компонентами крови         | Потребность в трансфузиях эритроцитарной массы  | 19 (35 %)                                  | 10 (100 %)                               | <b>0,0001</b> |
|   | Медиана (диапазон) терапевтических доз эритроцитарной массы                                 | 1 (1–5)                                    | 3 (1–5,2)                                |               |
|   | Потребность в трансфузиях тромбоконцентрата   | 54 (100 %)                                 | 10 (100 %)                               | 1,00          |
|   | Медиана (диапазон) терапевтических доз тромбоконцентрата                                    | 3,6 (1,2–20,9)                             | 4,2 (2,5–14,1)                           |               |

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

получен. Больным из группы «ГД+» чаще требовалась повторная мобилизация ГСК по сравнению с пациентами из группы «ГД–» (20 vs 4 %). Медиана количества заготовленных ГСК оказалась в 2 раза ниже у ГД-зависимых больных по сравнению с ГД-независимыми (3,83 vs 7,4 × 10<sup>6</sup>/кг клеток CD34+).

Ввиду тяжелого повреждения почек у большинства больных из группы «ГД+» доза мелфалана редуцирована до 140 мг/м<sup>2</sup>. В группе «ГД–» доза мелфалана снижена только у 8 % пациентов по аналогичной причине. Тандемная аутоТГСК выполнена у 1/3 больных из группы «ГД–» и только у 1 пациента из группы «ГД+» ввиду ограниченного количества заготовленных ГСК.

Мы проанализировали частоту и спектр осложнений раннего посттрансплантационного периода у пациентов из групп «ГД+» и «ГД–» (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, реактивация герпесвирусной инфекции отмечалась статистически значимо чаще у больных из группы «ГД+» по сравнению с группой «ГД–» (30 vs 6 %; p = 0,04). У больных обеих групп с одинаковой частотой наблюдался мукозит тяжелой (III–IV) степени. Хотя различия и не были статистически значимыми, прослеживается тенденция к частому развитию таких инфекционных осложнений, как пневмония и септицемия у пациентов, зависимых от диализа во время аутоТГСК. Антибиотики в ранний посттрансплантационный период применялись у большинства больных. Необходимость эскалации антимикробной терапии несколько чаще отмечалась в группе больных с ГД, чем без ГД (70 vs 52 %), хотя различия не были статистически значимыми.

При анализе частоты неврологических нарушений отмечалось появление обратимой энцефалопатии в ранний посттрансплантационный период у ГД-зависимых больных. Клинически токсическая энцефалопатия проявлялась спутанностью сознания,

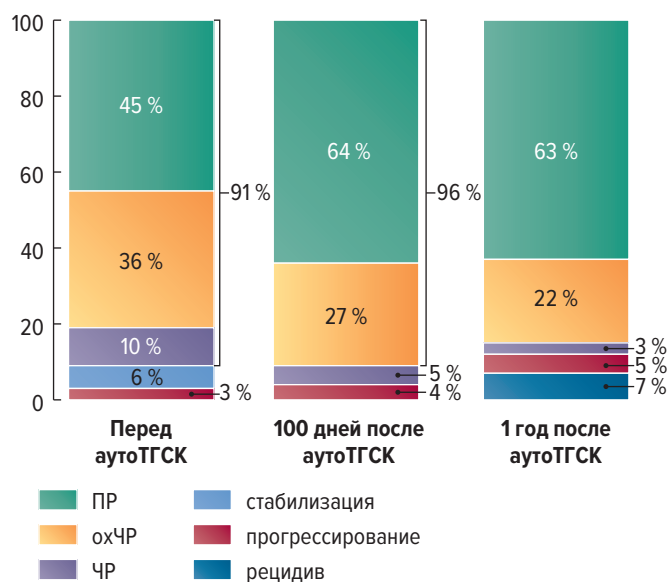
дезориентацией, снижением критики и развивалась статистически значимо чаще у больных из группы «ГД+» в сравнении с группой «ГД–» (20 vs 0 %; p = 0,02).

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы чаще всего выражались развитием различных нарушений сердечного ритма и встречались в обеих группах у 6–10 % пациентов. Как правило, пусковым механизмом развития аритмий были электролитные нарушения на фоне инфекционных осложнений, развившихся в период миелотоксического агранулоцитоза.

Своевременная диагностика, адекватно подобранная терапия, тщательный мониторинг основных параметров жизнедеятельности позволили купировать осложнения раннего посттрансплантационного периода у всех больных в условиях отделения. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии не потребовался.

При анализе потребности в заместительной гемотрансфузионной терапии в ранний посттрансплантационный период выявлено, что ГД-зависимым больным статистически значимо чаще требуются трансфузии эритроцитарной массы по сравнению с ГД-независимыми пациентами (100 vs 35 % случаев; p = 0,0001). Медиана примененных доз эритроцитарной массы в группе «ГД+» составила 3 vs 1 в группе «ГД–». Подобной зависимости в отношении трансфузий тромбоконцентрата не отмечено: всем больным обеих групп требовалась заместительная трансфузионная терапия аппаратным тромбоконцентратом в сопоставимых количествах (медиана 3,6 и 4,2 терапевтической дозы).

Сроки восстановления показателей гемограммы практически не различались у пациентов обеих групп. Так, медиана восстановления количества лейкоцитов крови более 1 × 10<sup>9</sup>/л составила 14 дней у больных из группы «ГД–» и 13 дней в группе «ГД+». Медиана восстановления тромбоцитов более 50 × 10<sup>9</sup>/л была



**Рис. 1.** Противоопухолевый ответ у больных ММ на разных этапах терапии

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

**Fig. 1.** Antitumor response in MM patients at different stages of therapy

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; охЧР — very good partial remission; ПР — complete remission; ЧР — partial remission.

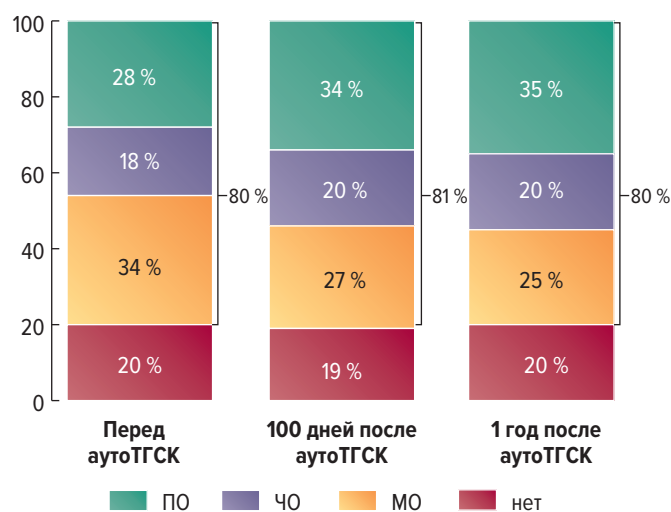
15 и 13,5 дня соответственно. Различий в длительности миелотоксического агранулоцитоза также не отмечено: медиана составила 9 дней в группе «ГД-» и 8,5 дня в группе «ГД+».

В контрольный срок обследования через 100 дней после аутоТГСК оценены противоопухолевый и почечный ответы. Как показано на рис. 1, проведение аутоТГСК способствовало углублению противоопухолевого ответа.

Так, общий противоопухолевый ответ (ПР + охЧР + ЧР) повысился с 91 до 96 %, частота ПР возросла с 45 до 64 %. Снизилось число больных с охЧР и ЧР; больные с этим типом противоопухолевого ответа перешли в группу ПР. В случае выполнения аутоТГСК в период прогрессирования заболевания улучшения противоопухолевого ответа не наблюдалось. В течение 1-го года после аутоТГСК умерло 4 больных: 2 — вследствие прогрессирования ММ, 1 ГД-зависимая больная умерла дома при прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности, еще в 1 случае причиной смерти послужила вторая опухоль. Через 1 год после трансплантации результаты лечения оценены у 60 больных: ПР сохранялась у 63 % пациентов.

На рис. 2 представлены параметры почечного ответа на фоне проводимого лечения.

Так, в результате индукционной терапии достижение полного (ПО), частичного (ЧО) и минимального (МО) почечных ответов зафиксировано у 28, 18 и 34 % больных соответственно. После аутоТГСК отмечалось увеличение частоты достижения ПО с 28 до 34 %. Однако показатель общего почечного ответа (ПО + ЧО + МО) значимо не изменился и остался в пределах 80 %.



**Рис. 2.** Почечный ответ у больных ММ на разных этапах терапии аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; МО — минимальный ответ; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

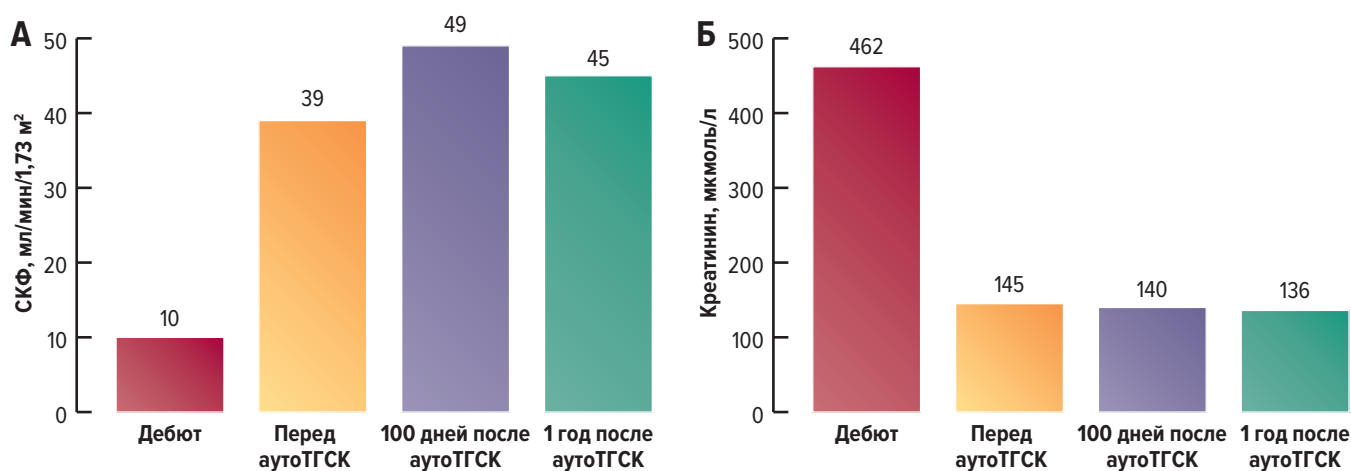
**Fig. 2.** Renal response in MM patients at different stages of therapy аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; МО — minimal response; ПО — complete response; ЧО — partial response.

В ранние сроки после трансплантации в 1 наблюдении достижение МО позволило прекратить программный ГД. И так, в дебюте ММ 23 пациента были зависимыми от заместительной почечной терапии. В результате лечения (индукционной терапии с последующей аутоТГСК) 14 (61 %) больных стали независимыми от ГД. Наблюдение за этими пациентами продолжается в течение 1,5–7 лет, ГД им не возобновлялся. Интересен тот факт, что параметры достигнутого после аутоТГСК почечного ответа практически не изменились при оценке через 1 год после трансплантации. У пациентов, не достигших почечного ответа после трансплантации, дальнейшего улучшения почечной функции не наблюдалось.

Динамика изменения функционального состояния почек на разных этапах лечения у больных ММ представлена на рис. 3.

Наглядно показано, что наиболее значимое снижение креатинина и, соответственно, повышение СКФ происходят на индукционном этапе терапии. Мелфалан в высоких дозах также привносит некоторые положительные изменения, но они уже не столь значимы.

В исследуемой группе больных летальность, связанная с аутоТГСК, отсутствовала. При медиане наблюдения 48 мес. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных составила 70 % (медиана не достигнута), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 42 % (медиана 48 мес.). Проанализирована ОВ и БРВ в группах с разной дозой мелфалана (140 vs 200 мг/м<sup>2</sup>), статистически значимой разницы не получено. Чтобы оценить выживаемость больных в зависимости от степени тяжести почечного повреждения, мы разделили пациентов на три группы: А — пациенты без потребности в ГД; Б — больные, которым требовался ГД в дебюте, но к моменту выполнения аутоТГСК диализ



**Рис. 3.** Динамика изменений медианы (А) СКФ и (Б) концентрации креатинина на разных этапах лечения больных ММ аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

**Fig. 3.** Changes of median (A) GFR and (B) creatinine at different stages of MM therapy аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; СКФ — glomerular filtration rate.

был прекращен; В — пациенты, зависимые от ГД как в дебюте, так и во время аутоТГСК. Мы не получили статистически значимых различий ни при оценке ОВ, ни при анализе БРВ. Тем не менее обращает на себя внимание тенденция к ухудшению показателей ОВ в группе ГД-зависимых больных по сравнению с больными, независимыми от диализа в дебюте или ставшими независимыми от диализа к моменту аутоТГСК (7,5-летняя ОВ составила 25 vs 68 и 67 % соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии острого повреждения почек уже в дебюте ММ необходимо немедленное начало специфической противоопухолевой терапии для быстрой редукции СЛЦ. Индукционная терапия с включением бортезомиба является базовой и должна проводиться с использованием стандартных доз препаратов.

По данным исследования из Польши, медиана времени между стартом диализа и началом специфической противоопухолевой терапии составила 14 дней [18]. В представленной нами работе этот показатель — 23 дня. Длительная дифференциальная диагностика и позднее начало противоопухолевой терапии уменьшают вероятность достижения почечного ответа. Тем не менее даже при своевременной диагностике и адекватной редукции СЛЦ улучшение функции почек отмечается не у всех больных. В опубликованных работах при остром повреждении почек с потребностью в диализе адекватная быстрая редукция СЛЦ приводит к улучшению функционирования почек примерно у 61–65 % больных [19, 20]. Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными: по окончании индукционной терапии прекратить ГД удалось у 13 (57 %) из 23 пациентов.

Таким образом, из 23 ГД-зависимых больных в начале лечения потребность в заместительной почечной терапии на этапе аутоТГСК сохранялась у

10. У всех больных с тяжелым повреждением почек доза мелфалана была снижена до 140 мг/м<sup>2</sup>, согласно рекомендациям IMWG-2016. Безусловно, факт зависимости от ГД отягощает соматический статус больного. При анализе профиля инфекционных осложнений обращает на себя внимание статистически значимая разница в отношении реактивации герпесвирусной инфекции у ГД-зависимых больных по сравнению с не нуждающимися в заместительной почечной терапии пациентами (30 vs 6 %;  $p = 0,04$ ). В целом вся группа больных с поражением почек демонстрирует широкий спектр различных инфекционных осложнений. Так, у  $1/3$  пациентов наблюдались мукозиты III–IV степени. Прослежена тенденция к частому развитию септицемии и пневмонии у ГД-зависимых пациентов. Инфекционные осложнения были купированы своевременным назначением антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Эскалация антибактериальной терапии требовалась несколько чаще ГД-зависимым больным.

Развитие временного неврологического дефицита после аутоТГСК у больных ММ с поражением почек описано в литературе. Так, С.К. Lee и соавт. сообщили о проявлениях метаболической энцефалопатии у 13 % больных ММ с ГД-зависимой почечной недостаточностью [14]. Исследователи из Канады в 2015 г. опубликовали работу, в которой у 30 % ГД-зависимых больных отмечено развитие делирия в ранние сроки после аутоТГСК. Симптоматика включала спутанность сознания, галлюцинации, паранойяльные реакции, агрессивное поведение. Авторы работы связывают столь высокую частоту неврологического дефицита с назначением анальгезирующих наркотических препаратов в ранний посттрансплантационный период [21]. Польская группа авторов сравнивала частоту осложнений после аутоТГСК у ГД-зависимых больных и пациентов с нормальной функцией почек. Развитие неврологического дефицита отмечалось у 13 % больных, зависимых от диализа, и у 2 % — без поражения почек [18]. Согласно данным настоящей работы, у ГД-зависимых больных статистически зна-

чимо чаще развивается обратимая энцефалопатия по сравнению с пациентами, которым ГД не проводился во время аутоТГСК (20 vs 0 %;  $p = 0,02$ ).

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что ГД-зависимым больным статистически значимо чаще требуются трансфузии эритроцитарной массы по сравнению с пациентами, которым ГД не проводится во время аутоТГСК (100 vs 35 % случаев;  $p = 0,0001$ ). Сходные результаты представлены в работе польских коллег [18].

При анализе параметров восстановления гемопоэза после трансплантации не выявлено различий в группах пациентов, зависимых и независимых от ГД. Сроки восстановления лейкоцитов и тромбоцитов сравнимы с аналогичными данными, представленными в литературе [18, 22]. Длительность миелотоксического агранулоцитоза также не отличалась в группах «ГД+» и «ГД-». Обращаем внимание на снижение дозы мелфалана до 140 мг/м<sup>2</sup> у ГД-зависимых пациентов, что, вероятно, и способствовало восстановлению гемопоэза в сходные сроки с группой пациентов, которым заместительная почечная терапия не требовалась во время аутоТГСК.

Проведение аутоТГСК позволило углубить противоопухолевый ответ. В первый контрольный срок (+100 дней) отмечено увеличение частоты ПР, причем данный показатель оставался стабильным и через 1 год после аутоТГСК. Трансплантация, проведенная при прогрессировании болезни, как правило, не дает дополнительного противоопухолевого эффекта.

Эффективность лечения больных ММ с тяжелым поражением почек выражается не только в частоте достижения и длительности глубокого противоопухолевого ответа. Крайне важным результатом лечения этой категории больных является достижение почечного ответа и частота прекращения ГД. По данным А. Waszczuk-Gajda и соавт., заместительная почечная терапия после аутоТГСК была прекращена в 13 % случаев [18]. Исследователи из Канады опубликовали работу, согласно которой у 25 % больных ММ был прекращен ГД после аутоТГСК [21]. В других исследованиях этот показатель варьирует от 0 до 28 % [13, 14, 23, 24]. В настоящем наблюдении прекратить программный ГД после аутоТГСК удалось у 10 % больных. Если анализировать частоту отмены ГД после индукционной терапии и последующей аутоТГСК, то у 61 % пациентов достигнута независимость от ГД по окончании терапии.

Вопрос о частоте летальности, связанной с трансплантацией, у больных с поражением почек остается открытым. В эру ключевых рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК у больных ММ, тяжелое повреждение почек служило критерием исключения. В связи с этим данные литературы, посвященной этой проблеме, основаны на ретроспективных исследованиях и, как правило, работах с малым числом наблюдений. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, у данной категории больных варьируют от 4 до 29 % [23, 25, 26]. В проведенном нами исследовании летальность, связанная с аутоТГСК, отсутствовала.

Эти данные согласуются с недавним исследованием из Канады, авторы которого включили в анализ 96 больных ММ с поражением почек. Исследователи разделили пациентов на две подгруппы: первая — больные, которым аутоТГСК проведена с 1998 по 2007 г., вторая — с 2008 по 2016 г. Авторы показали отсутствие летальности, связанной с трансплантацией, у пациентов, которым аутоТГСК выполнена после 2008 г., по сравнению с высоким показателем (13 %) у больных, получивших аутоТГСК в более ранний период [22].

В 2020 г. опубликовано исследование из США, авторы которого, используя крупнейшую базу данных стационарной помощи в Соединенных Штатах, провели оценку летальности, связанной с трансплантацией, у больных ММ. Из 47 253 больных ММ, которым выполнена аутоТГСК с 2002 по 2014 г., программный ГД требовался 1754. Авторы отметили, что летальность, связанная с трансплантацией, у ГД-зависимых больных снизилась в 3 раза (с 15,6 до 5 %) за период с 2009 по 2014 г. На столь значительной выборке было показано, что у когорты ГД-зависимых больных летальность, связанная с трансплантацией, значимо выше по сравнению с группой пациентов без поражения почек (в 2014 г. этот показатель составил 5 vs 0,7 %) [27].

Показатели ОВ и БРВ больных ММ с поражением почек также являются темой дискуссии в экспертных кругах. С включением ингибиторов протеасом в схемы индукционной терапии отмечено улучшение выживаемости всей когорты больных ММ, однако наличие ГД-зависимой почечной недостаточности и сегодня считается фактором риска раннего летального исхода [28]. В структуре причин смерти преобладает не прогрессирование ММ, а сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, после начала заместительной почечной терапии 50 % пациентов умирают в течение 5 лет [29]. По данным нашего исследования, 5-летние ОВ и БРВ составили 70 и 42 % соответственно. G.C. Parikh и соавт. оценили показатели выживаемости в группе больных ММ с повреждением почек, которым выполнена аутоТГСК (в исследовании включено 46 пациентов, 10 из которых были ГД-зависимыми). 3-летние ОВ и БРВ в этой группе составили 64 и 36 % соответственно. Исследователи провели не прямое сравнение, сопоставив показатели выживаемости в группе пациентов с поражением почек с аналогичными показателями у 48 больных ММ с нормальной функцией почек, и не получили статистически значимых различий при оценке как ОВ, так и БРВ [23].

Авторы из Австрии в 2018 г. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 374 пациента с ММ, которым выполнена аутоТГСК с 1998 по 2016 г. Исследователи проанализировали показатели выживаемости в трех подгруппах: А — больные с нормальной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), В — пациенты со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при диагностике и нормализацией функции почек на момент аутоТГСК, С — больные со сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как при диагностике, так и во время аутоТГСК).



Различий в показателях как ОВ, так и БРВ в данных подгруппах не выявлено. Затем проведен анализ выживаемости в зависимости от степени тяжести почечного повреждения. Исследователи обнаружили, что ОВ больных с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, СКФ которых превышала 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом разницы в БРВ в данных подгруппах не получено. Таким образом, авторы резюмируют, что низкие показатели ОВ больных с тяжелым поражением почек не обусловлены потерей гематологического ответа и развитием рецидива ММ. Пациента, не достигшего почечного ответа, следует рассматривать в качестве кандидата на проведение аутоТГСК, т. к. повреждение почек не оказывает отрицательного влияния на эффективность терапии [30]. В проведенном нами анализе выживаемости в отсутствие статистически значимых различий прослежена тенденция к уменьшению показателей ОВ в группе ГД-зависимых больных по сравнению с больными, независимыми от диализа в дебюте или ставшими ГД-независимыми к моменту выполнения аутоТГСК. Мы полагаем, что отсутствие статистически значимой разницы обусловлено малой численностью выборки, что диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения этого вопроса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего одноцентрового исследования свидетельствуют о том, что проведение аутоТГСК больным ММ с поражением почек является эффективным методом лечения, способствующим углублению противоопухолевого ответа и, в ряде случаев, достижению почечного ответа. Частота прекращения программного ГД после аутоТГСК составила 10 %. Крайне важен тщательный отбор пациентов — кандидатов на трансплантацию с учетом высокого риска осложнений в ранний посттрансплантационный период. Широкий выбор современной сопроводительной терапии и тщательный мониторинг в период миелотоксического агранулоцитоза обеспечили нулевой показатель летальности, связанной с аутоТГСК. При медиане наблюдения 48 мес. 5-летние ОВ и БРВ составили 70 и 42 % соответственно.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: [В.Г. Савченко], Л.П. Менделеева, М.В. Фирсова.

Сбор и обработка данных: М.В. Фирсова, Д.А. Миронина.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.П. Менделеева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев.

Подготовка рукописи: М.В. Фирсова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dimopoulos MA, 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(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
2. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol.* 2000;65(3):175–81. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel).* 2016;1(4):241–57. doi: 10.1159/000442511.
5. Blade J, Fernandez-Llana 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.* 1998;158(17):1889–93. doi: 10.1001/archinte.158.17.1889.
6. Mendeleeva LP, Solovev M, Alexeeva A, et al. Multiple Myeloma in Russia (First Results of the Registration Trial). *Blood.* 2017;130(S1):5408.
7. Kastriitis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(11):1477–95. doi: 10.1517/14656566.2013.803068.
8. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62(6):1977–88. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x.
9. Рехтина И.Г., Казарина Е.В., Столяревич Е.С. и др. Морфологические и иммуногистохимические предикторы почечного ответа на терапию у пациентов с миеломной каст-нефропатией и острым повреждением почек с потребностью в диализе. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):63–9. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000776.
- [Rekhtina IG, Kazarina EV, Stolyarevich ES, et al. Morphological and immunohistochemical predictors of renal response to therapy patients with myeloma cast nephropathy and dialysis-dependent acute kidney injury. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(7):63–9. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000776. (In Russ)]
10. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.* 2014;25(1):195–200. doi: 10.1093/annonc/mdt483.
11. Khan R, Apewokin S, Graziutti M, et al. Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2015;29(5):1195–201. doi: 10.1038/leu.2015.15.
12. Uttervall K, Duru AD, Lund J, et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One.* 2014;9(7):e101819. doi: 10.1371/journal.pone.0101819.
13. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol.* 2001;114(4):822–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x.
14. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(8):823–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704440.
15. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):70–6. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000777.
- [Firsova MV, Mendeleeva LP, Solovev MV, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(7):70–6. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000777. (In Russ)]
16. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
17. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976–84. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8791.
18. Waszczuk-Gajda A, Lewandowski Z, Drozd-Sokolowska J, 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;101(4):475–85. doi: 10.1111/ejh.13101.

**19.** Ecotiere L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):64–72. doi: 10.1093/ndt/gfv283.

**20.** Roussou M, Kastritis E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(5):890–5. doi: 10.1080/10428190801930506.

**21.** St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(1):95–9. doi: 10.1038/bmt.2014.226.

**22.** Li AY, Atenafu EG, Bernard RS, et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):578–85. doi: 10.1038/s41409-019-0697-8.

**23.** Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(7):812–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.03.021.

**24.** Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, et al. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. *Leukemia.* 2000;14(7):1310–3. doi: 10.1038/sj.leu.2401819.

**25.** Bird JM, Fuge R, Sirohi B, et al. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Br J Haematol.* 2006;134(4):385–90. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06191.x.

**26.** Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol.* 2005;75(1):27–33. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00446.x.

**27.** Mohyuddin GR, Abbasi S, Okoniewski M, et al. Inpatient mortality of patients with multiple myeloma and renal impairment undergoing autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2020;105(5):571–7. doi: 10.1111/ejh.13487.

**28.** Rios-Tamayo R, Sainz J, Martinez-Lopez J, et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol.* 2016;91(7):700–4. doi: 10.1002/ajh.24389.

**29.** Boenink R, Stel VS, Waldum-Grevbo BE, et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020;98(4):999–1008. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.039.

**30.** Antlanger M, Dust T, Reiter T, et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1008. doi: 10.1186/s12885-018-4926-0.

