

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ



56

И.А. Крячок, Е.В. Кушевой

Адрес:

Кушевой Евгений Викторович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: cocobango@ukr.net

Ключевые слова: множественная миелома, высокодозовая химиотерапия, аутологичная трансплантация, аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, высокодозовый мелфалан.

Множественная миелома — достаточно распространенное заболевание, которое составляет около 1% всех опухолей и до 10% гемобластозов и на сегодня считается неизлечимым, однако современная противоопухолевая терапия позволяет добиться длительной ремиссии и, соответственно, периода жизни пациентов без проявления симптомов болезни. Высокодозовая химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или аллогенная ТГСК позволяют добиться максимально высоких результатов терапии. Высокодозовая химиотерапия с последующей аутологичной ТГСК является стандартной опцией и проводится в первой линии, улучшая ответ, полученный после терапии индукции с использованием новых терапевтических агентов. Аллогенная ТГСК при множественной миеломе не является стандартным терапевтическим подходом, однако ее применение с использованием кондиционирования пониженной интенсивности может быть назначено пациентам молодого возраста группы высокого риска при наличии совместимого родственного донора в центрах трансплантации, имеющих достаточный опыт аллогенной ТГСК.

Высокодозовая химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или аллогенная ТГСК позволяют добиться успехов в терапии ряда гематологических заболеваний. Применение этого метода лечения при множественной миеломе (ММ) имеет несколько особенностей. Во-первых, в отличие от лечения при лимфоме Ходжкина и большинстве неходжкинских лимфом, ВДХТ проводится в первой линии терапии для консолидации полученного ответа. Во-вторых, подходы к проведению ВДХТ значительно отличаются в подгруппах пациентов, что коррелирует с разнообразием биологической природы ММ, которое отражено в современной классификации этого лимфопролиферативного заболевания.

ММ — достаточно распространенное заболевание. Она составляет около 1% всех опухолей и до 10% гемобластозов [1, 2].

В США ежегодно выявляют около 20 000 новых случаев в год [3], в Европе — около 60 000 [4], что соответствует 4–5 случаям вновь диагностированной ММ на 100 000 человек в год [4, 5]. По данным Национального онкологического регистра, в Украине в 2015 г. зафиксировано 777 впервые выявленных случаев ММ, умерли от ММ 509 человек (не включены данные Донецкой, Луганской областей, АР Крым) [6]. Медиана

возраста в мире в момент установления диагноза составляет около 65 лет [7]. По приблизительным данным, на сегодня в мире насчитывается около 750 000 больных ММ. Смерть от ММ составляет значительную долю в смертности вследствие опухолевых заболеваний. Например, по данным National Cancer Institute в США ежегодно от ММ умирают более 10 000 пациентов. Ныне данное заболевание все еще расценивается как неизлечимое, хотя современная терапия позволяет достичь длительной общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Этот связано с разработкой значительного количества новых противоопухолевых препаратов, активных в отношении ММ. Однако, как показал ряд исследований, проведение ВДХТ при ММ все еще является лучшей терапевтической опцией, улучшая ответ на терапию после индукции, что объясняет столь активное использование этого метода.

Эффект ВДХТ состоит в введении высоких (миелоаблативных) доз химиопрепаратов, что позволяет, согласно прямо пропорциональной зависимости «доза — эффект», преодолеть химиорезистентность опухолевых клонов, оказавшихся нечувствительными к стандартнодозовой химиотерапии (СХТ). При этом восстановление нормального треххресткового кроветворения происходит за счет гемопоэтических стволовых

клеток (ГСК), вводимых после ВДХТ пациенту. В случае проведения аутологичной ТГСК источником их является сам пациент. Тогда заготовка ГСК проводится на этапе индукционной терапии с последующей криоконсервацией клеток с сохранением их жизнеспособности. При аллогенной ТГСК источником клеток может быть сиблинг или неродственный донор, совместимые по системе HLA. Однако главным отличием аллогенной трансплантации от аутологичной является перенос пациенту от донора эффективного противоопухолевого иммунитета, который реализуется в виде эффекта «трансплантат против опухоли». Недостатком данного вида трансплантации является значительно большая частота тяжелых осложнений и смертности, связанной с терапией вследствие отторжения трансплантата или иммунологической агрессии трансплантата против чужеродных эмуктаней и органов пациента, что обобщается понятием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Тем не менее применение этого вида трансплантации является перспективным при ММ и активно используется в практической гематологии. Так, по данным Европейской ассоциации трансплантации костного мозга, в 2013 г. в Европе по поводу ММ было выполнено 606 аллогенных и 9794 аутологичных ТГСК, что составило 3 и 49% от общего количества всех трансплантаций за год (при этом не учитывались повторные трансплантации соответствующего типа). ММ является самым частым показанием к выполняемым аутологичным трансплантациям [8].

Еще одной особенностью ВДХТ при ММ является целостность терапевтической концепции, которая выстраивается на этапе установления диагноза и принятия решения о начале терапии. Современная терапия ММ предполагает проведение индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей терапии. При этом эффективность трансплантации не может быть оценена отдельно, вне общего плана терапии. При диагностике ММ первым вопросом является оценка наличия показаний к началу терапии, и если такова показана — является ли пациент кандидатом на ВДХТ. Это влияет на возможный выбор схем индукционной терапии.

Для пациентов, которым планируется проведение ВДХТ, оптимальной является такая терапия индукции (ТИ), которая отвечает следующим требованиям:

- позволяет быстро достичь ремиссии и увеличения ВБП;
- имеет высокую частоту ответа;
- быстро купирует симптомы ММ;
- имеет минимальную миелотоксичность и не влияет на последующую коллекцию СКПК.

На сегодня оптимальными комбинациями терапии первой линии (ТИ) являются 3-компонентные схемы с использованием двух новых препаратов. Например, режимы на основе бортезомиба и леналидомида, позволяют достичь частичного ответа (ЧО) у 80–90%, полного ответа (ПО) — у 10–30% [9, 10]. Режим VAD в качестве индукционного в настоящее время не может рассматриваться как терапия выбора ввиду меньшей эффективности (частота общего ответа составляет 55–84%, ПО — всего 8–28%) [11–13]. Данные эффективности современных схем ТИ приведены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнение эффективности режимов ТИ

Режим ПХТ	n	>ЧО (%)	Автор
TD vs Dex	470	63/46	Rajkumar et al., 2008 [14]
TAD vs VAD	400	72/54	Lokhorst et al., 2010 [15]
CTD vs CVAD	254	87/51	Morgan et al., 2009 [16]
VTD vs TD	256	94/79	Cavo et al., 2010 [17]
PAD vs VAD	300	83/59	Sonneveld et al., 2010 [18]
R-Dex/ R-HD Dex	485	82/71	Rajkumar et al., 2010 [19]
Len-Dex vs Dex	198	85/71	Zonder et al., 2010 [20]

Большинство пациентов достигают максимального ответа после 4–6 курсов 3-компонентной ТИ [21]. Получение ПО перед ВДХТ является хорошим прогностическим фактором, однако нет данных, подтверждающих, что проведение большего количества курсов ТИ с целью достижения ПО улучшает результаты терапии. Целью ТИ может считаться достижение как минимум ЧО. Коллекция ГСК должна быть проведена между 4-м и 6-м курсом терапии, проводимой с использованием современных 3-компонентных схем [21].

Коллекция ГСК проводится после так называемой мобилизации — стимуляции выхода ГСК из костного мозга в периферическую кровь — с использованием гранулоцитарных колоние-стимулирующих факторов (Г-КСФ) в комбинации с химиотерапией или без нее. На сегодня нет доказательств пре-

имущества какого-либо химиопрепарата для выполнения мобилизации ГСК, однако наиболее часто используемым является циклофосфамид в дозе 1,5–4 г/м² в комбинации с Г-КСФ. После активного внедрения в практику Г-КСФ основным источником ГСК для ВДХТ при ММ является периферическая кровь (около 98%).

Очистка заготовленных ГСК путем использования моноклональных антител позволяет уменьшить контаминацию трансплантата опухолевыми клетками, однако не влияет на риск развития рецидива [22].

Впервые о проведении ВДХТ с последующей аутологичной ТГСК при ММ было доложено в 1983 г. McElwain and Powles. С тех пор ВДХТ является стандартным терапевтическим подходом в терапии первой линии при ММ, так как существенно улучшает показатели ВБП и качества жизни при низком уровне смертности, связанной с трансплантацией (treatment-related mortality — TRM). В настоящее время ВДХТ является стандартной опцией терапии первой линии для всех пациентов моложе 65 лет, у которых не выявлено противопоказаний к данному методу лечения. В табл. 2 приведены данные исследований, в которых была показана эффективность ВДХТ по сравнению со СХТ.

В некоторых исследованиях при дальнейшем наблюдении сохранилось преимущество в длительности ответа для ветви ВДХТ, но не было выявлено статистически значимой разницы в выживаемости при сравнении с СХТ (исследования SWOG 9321, MAG 91, PETHEMA). Однако на результаты могли повлиять дизайн исследования (рандомизация после достижения ответа), разные режимы кондиционирования и отличия в интенсивности и длительности ветви СХТ. Поэтому результаты этих исследований не повлияли на изменение взглядов на роль ВДХТ при терапии молодых пациентов с ММ.

В эпоху активного внедрения новых препаратов для лечения ММ и, соответственно, возможности достижения значительно более высоких результатов ТИ возник вопрос о том, повысит

Таблица 2. Сравнение эффективности ВДХТ и СХТ при лечении ММ

Исследование	n	ВБП (медиана, мес)	ОВ (медиана, мес)	Автор
MRC Myeloma VII				
Стандартная ХТ	200	32	20	Child et al., 2003 [23]
ВДХТ	201	54	42	
MAG91				
Стандартная ХТ	91	13	64	Femand et al., 1998 [24]
ВДХТ	94	39	65	
PETHEMA				
Стандартная ХТ	83	34	67	Blade et al., 2001 [25]
ВДХТ	81	43	67	
IFM90				
Стандартная ХТ	100	8% (7 лет)	25% (7 лет)	Attal et al., 1996 [26]
ВДХТ	100	16% (7 лет)	43% (7 лет)	

ли ВДХТ выживаемость при таком подходе. Тем не менее ряд исследований демонстрирует повышение частоты ПО после ВДХТ по сравнению с уровнем достижения ПО после ТИ, проведенной с использованием новых терапевтических агентов (табл. 3). Таким образом, проведение ВДХТ после ТИ современными препаратами является лучшей опцией для пациентов молодого возраста и имеет преимущества перед другими подходами.

Таблица 3. Частота достижения ПО после ТИ и последующей ВДХТ

Режим	ПО до ВДХТ, %	ПО после ВДХТ, %	Автор
TD	5	38	Cavo et al., 2010 [17]
TAD	4	31	Lokhorst et al., 2010 [15]
VTD	19	35	Cavo et al., 2010 [17]
VTD	11	30	Sonneveld et al., 2010 [18]

В качестве кондиционирования (ВДХТ при проведении аутологичной ТГСК) при ММ в большинстве центров используют введение мелфалана 200 мг/м². Такой режим в настоящее время является золотым стандартом. В рандомизированном исследовании IFM показано преимущество в ОВ при сравнении пациентов, получивших мелфалан в указанной выше дозе, с группой, получившей мелфалан 140 мг/м² в сочетании с тотальным облучением тела (ТВИ). ОВ за 45 мес наблюдения составила 65 и 45% соответственно [26]. При приемлемой ранней летальности, связанной с токсичностью терапии (<3%), ВБП составляет 10–35% и ОВ — 20–50% в период наблюдения до 10 лет. Предпринимались попытки эскалации дозы мелфалана или применения его комбинации с другими препаратами. Так, в исследовании, проведенном F. Garban и соавторами (2006), доза мелфалана повышалась до 220 мг/м² [49]. Получено увеличение ВБП по сравнению с историческим контролем. В другом исследовании [28] мелфалан в дозе 240–300 мг/м² комбинируется с введением амифостина. Однако преимущества в эффективности такой терапии в указанных исследованиях нивелировались повышением ее токсичности.

Интересные данные представила Испанская группа. При сравнении комбинации мелфалана 140 мг/м² и бусульфана 12 мг/кг с дозой мелфалана 200 мг/м² была получена значимая разница в ВБП: 41 и 31 мес соответственно (p=0,009). Однако TRM так же была выше в группе «бусульфан + мелфалан» (8,4% против 3,5%; p=0,002) вследствие повышения частоты веноокклюзионной болезни. Частота ответа была сопоставима в обеих группах [27]. В небольшом

исследовании II фазы (N=54), проведенном Roussel и соавторами, пациенты получали в качестве кондиционирования бортезомиб 1 мг/м² × 4 введения и мелфалан 200 мг/м². При отсутствии повышения токсичности в сравнении с историческим контролем очень хороший ЧО был достигнут более чем у 70%, ПО — у 32%. Однако ввиду небольшого количества пациентов данные результаты не могут быть приняты в качестве нового стандарта кондиционирования.

В большинстве клиник возраст пациентов с ММ, которые рассматриваются как кандидаты на ВДХТ, ограничивается 65 годами. Однако ряд исследователей показали сходные результаты терапии при проведении ВДХТ пациентам старше 65 лет. Так, D.E. Reese и соавторы (2008) сравнили результаты проведения ВДХТ у 110 пациентов старше 60 лет с группой пациентов моложе 60 лет (n=382) [28]. Не было получено различия в TRM, ОВ и ВБП. В другом исследовании S.K. Kumar и соавторы (2008) сравнили результаты терапии в группе из 33 пациентов в возрасте >70 лет с группой 60 пациентов <65 лет [29]. Несмотря на то что в старшей возрастной группе была редуцирована доза мелфалана, не выявлено различия в ОВ и показателе времени до прогрессии. Таким образом, при наличии показаний и хорошем соматическом статусе пациента возрастной лимит 65 лет может быть преодолен [29].

Учитывая разнородность пациентов с ММ, предпринимаются попытки более структурированного подхода к терапии на основании выделения групп риска. На смену системе стадирования по Дюри — Салмон предложена шкала факторов риска ISS. Однако и она не удовлетворяла клиническим задачам в стратификации ММ. Кроме того, в ней не учитывались известные хромосомные аномалии и данные генетического профиля опухолевых клеток. Предприняты попытки объединения риск-факторов ISS (альбумин и β₂ МГ) и таких аномалий, как t(4;14), t(14;16), t(14;20) add1q, del17p, del13q (FISH-исследование), и данных, полученных при изучении профиля экспрессии генов (GEP): UAMS-70, UAMS-17, MRC IX-6, UAMS-80, EMC-92, IFM, APEX. Такая всесторонняя оценка факторов риска позволила более точно выделять неблагоприятные группы прогноза ММ.

В клинике Mayo разработана шкала «mSMART», предполагающая три прогностические группы:

- стандартный риск: трисомия, t(11;14), t(6;14);
- промежуточный риск: t(4;14);
- высокий риск: del17p, t(14;16), t(14;20); GEP-факторы риска неблагоприятного прогноза.

В соответствии с этими группами риска была предложена система риск-

адаптированной терапии ММ. Одна из основных новаторских идей — отсрочка проведения ВДХТ у пациентов группы низкого риска [30]. Аргументом в пользу исключения ВДХТ из первой линии терапии и отсрочки ее до момента рецидива являются хорошие результаты ТИ современными препаратами. В настоящее время начато несколько рандомизированных исследований. Сторонники проведения ВДХТ как этапа терапии первой линии выдвигают следующие аргументы. В начале ММ пациенты имеют лучший соматический статус, а ВДХТ увеличивает интервал без лечения, что улучшает качество жизни больных. Кроме того, стоимость ВДХТ не выше, чем ТИ новыми противоопухолевыми агентами. Показано, что рецидив после ВДХТ, как правило, чувствителен к терапии новыми препаратами, однако остается открытым вопрос, будет ли эффективен высокодозовый мелфалан после длительной терапии новыми агентами. Также приводятся данные о том, что ВДХТ после современной ТИ углубляет и удлиняет ответ на терапию. Поэтому до получения данных рандомизированных исследований проведение ВДХТ в первой линии терапии остается стандартом.

Другим путем интенсификации терапии ММ для повышения частоты и степени ответа было предложено проведение двух ВДХТ последовательно. Пионером данного подхода был В. Barlogie, участник конференции в Киеве в 2011 г. Рассказывая о первой программе лечения ММ «Total Therapy I», докладчик привел данные частоты достижения ПО 41% при медиане ОВ 79 мес [31].

Первым рандомизированным исследованием, сравнивающим эффективность одной и двух последовательных трансплантаций, стало IFM94. Было показано, что тандемная ВДХТ улучшает ВБП (30 мес против 25 мес) и ОВ (58 мес против 48 мес) [32]. Однако проведенные в дальнейшем обзоры контролируемых исследований не выявили результатов, свидетельствующих в пользу применения тандемной трансплантации [33, 34].

Данные двух проведенных исследований показали, что вторая трансплантация позволяет добиться преимуществ в терапии, если выполняется у пациентов, не достигших как минимум очень хорошего ЧО после первой трансплантации [35]. Другим подходом может быть проведение двух ВДХТ у пациентов, имеющих ответ ниже очень хорошего ЧО после индукции современными препаратами [30].

Аллогенная трансплантация также может способствовать долгосрочному контролю над заболеванием и полному излечению, однако ее роль при лечении ММ в настоящее время крайне противоречива. В первую очередь это связано с высокой частотой TRM, сопутствующей

шими заболеваниями уже при диагностике заболевания, а также с возрастом пациентов [36]. Однако при сравнении результатов аллогенной трансплантации в периоды 1983–1993 и 1994–1998 гг. оказалось, что исходы были лучше в поздний период. TRM снизилась с 46 до 30% [37]. Основные результаты исследований в области аллогенной трансплантации стандартной интенсивности кондиционирования при MM суммированы в табл. 4.

Несмотря на удовлетворительные показатели ОВ и ВБП при длительном наблюдении (5–7 лет), высокие показатели TRM делают аллогенную ТГСК со стандартным типом кондиционирования ограниченным подходом у данной группы пациентов.

Как и при других лимфопролиферативных заболеваниях, при MM также предприняты попытки уменьшить токсичность терапии путем снижения интенсивности кондиционирования, сохранив при этом эффект «трансплантат против опухоли». Трансплантационная группа из Сиэтла (США) провела анализ терапии, состоящей из последовательно проведенных ВДХТ + аутологичной ТГСК, а затем аллогенной трансплантации с кондиционированием сниженной интенсивности (RIC аллогенная ТГСК). В качестве режима кондиционирования выбрано тотальное облучение тела в низких дозах. В период, превышающий 100-й день, TRM составила 0%, 2-летняя ОВ и ВБП — 69 и 45% соответственно. При этом острая РТПХ развивалась редко, но в последующем был отмечен высокий уровень хронической РТПХ [43].

Ряд исследований II фазы показал аналогичные результаты трансплантации с кондиционированием сниженной интенсивности, которые суммированы в табл. 5.

Существенная разница в результатах может быть объяснена селекцией пациентов (например в зависимости от уровня β₂-микроглобулина, выявления del13q), наличием родственных совместимых доноров (в отличие от неродственных), различными режимами кондиционирования и развитием РТПХ. В частности, возникновение локальной хронической РТПХ ассоциировано с лучшими результатами, а проведение Т-деплеции в трансплантате приводит к значимо более высокой частоте рецидивов. Суммируя данные о применении аллогенной ТГСК при MM, Британский комитет по лечению множественной миеломы рекомендует проведение такого типа терапии в аккредитованных Европейским центром трансплантации костного мозга (ЕВМТ) учреждениях у пациентов молодого возраста группы высокого риска при наличии совместимого родственного донора при превалировании вероятности потенциальной пользы над риском смерти и тяжелых осложнений.

ВЫВОДЫ

MM является распространенным заболеванием, при котором все еще не может быть достигнута полная эрадикация опухолевого клона. Однако современная противоопухолевая терапия позволяет добиться длительной ремиссии и, соответственно, периода жизни пациентов без проявления симптомов болезни. В последние десятилетия достигнуть существенного улучшения контроля над болезнью удалось благодаря применению в терапии первой линии ВДХТ у всех пациентов с MM без противопоказаний. Успехи последних лет, несомненно, связаны с активным применением новых классов противоопухолевых препаратов для лечения MM. Исследователи задают

вопрос — необходима ли ВДХТ в первой линии терапии? Однако в ряде исследований показано, что ВДХТ с аутологичной ТГСК, проведенная после ТИ, позволяет добиться максимально высоких результатов ПО и ВБП в эру терапии новыми препаратами, поэтому такой терапевтический подход остается стандартом. Кроме того, ВДХТ является экономически предпочтительной опцией в сравнении с длительной терапией схемами с использованием новых препаратов, стоимость которых все еще существенна. ТанDEMная ВДХТ может иметь преимущества у определенных групп пациентов и не является стандартом. Аллогенная ТГСК может привести к полному излечению за счет эффекта «трансплантат против опухоли», однако высокая токсичность метода существенно ограничивает возможности его применения. Обнадеживающие результаты имеет ТГСК с кондиционированием сниженной интенсивности. Такой подход может быть использован у молодых пациентов с MM группы высокого риска при наличии родственного совместимого донора.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajkumar S.V. (2011) Treatment of multiple myeloma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 8(8): 479–491.
2. Rajkumar S.V., Gahrton G., Bergsagel P.L. (2011) Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood*, 118(12): 3205–3211.
3. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. (2014) Cancer statistics. *Cancer J. Clin.*, 64: 9–29.
4. Haematopoietic stem cell Transplantation. The EBMT Handbook. 6th Edition, 2012.
5. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. (2014) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*, 101(11): 2667–2674.
6. Федоренко З.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2017) Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 18: 130 с.
7. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. (2003) Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic. Proc.*, 78(1): 21–33.
8. European Society for Blood and Marrow Transplantation/Електронний ресурс. (https://www.ebmt.org/Contents/Research/TransplantActivitySurvey/Results/Documents/Survey_2013_for_EBMT_website.pdf).
9. Stewart A.K., Richardson P.G., San Miguel J.F. (2009) How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*, 114: 5436–5443.
10. Sonneveld P., Vereist S.G., Lewis P. et al. (2013) Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*, 27(10): 1959–1969.
11. Alexanian R., Barlogie B., Tucker S. (1990) VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am. J. Hematol.*, 33(2): 86–89.
12. Gore M.E., Selby P.J., Viner C. et al. (1989) Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 2(8668): 879–882.
13. Samson D. (1994) Multiple myeloma: current treatment. *Postgrad. Med. J.*, 70(824): 404–410.
14. Rajkumar S.V., Rosiñol L., Hussein M. et al. (2008) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 26(13): 2171–2177.
15. Lokhorst H.M., van der Holt B., Zweegman S. et al. (2010) A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*, 115(6): 1113–1120.
16. Morgan G., Davies F.E., Gregory W.M. et al. (2009) The Addition of Thalidomide to the Induction Treatment of Newly Presenting Myeloma Patients Increases the CR Rate Which Is Likely to Translate Into Improved PFS and OS. *Blood*, 114 (abstr 352).

Таблица 4. Результаты аллогенной ТГСК со стандартным кондиционированием

Режим кондиционирования	n	ПО, %	TRM, %	ВБП, %	ОВ, %	Автор
Mel/TBI	78	54,7	35,3	36,2 (5 лет)	44,1 (5 лет)	Hunter et al., 2005 [38]
Bu/Cyclo/TBI	15	53,3	17,0	31,0 (6 лет)	77,0 (6 лет)	Kroger et al., 2003 [39]
Cyclo/TBI +/- Ida	53	19,0	34,0	Медиана 18 мес	Медиана 25 мес	Lokhorst et al., 2003 [40]
Cyclo/TBI			53,0	22,0 (7 лет)	39,0 (7 лет)	Barlogie et al., 2006 [41]
Mel/TBI	72	38,0	22,0	31,4 (10 лет)	39,9 (10 лет)	Kuruville et al., 2007 [42]

Mel – мелфалан; TBI – тотальное облучение тела; Bu – бусульфан; Cyclo – циклофосфамид; Ida – идарубицин.

Таблица 5. Результаты аллогенной ТГСК с кондиционированием сниженной интенсивности

Режим кондиционирования	n	ПО, %	TRM, %	ВБП, %	ОВ, %	Автор
Flu/Bu/ATG	41	24,0	17,0	41,0 (2 года)	62,0 (2 года)	Mohty et al., 2004 [44]
TBI 200 Гр	52	27,0	17,0	29,4 (1,5 года)	41,0 (1,5 года)	Gerull et al., 2005 [45]
Flu/TBI 200 Гр	16	62,0	16,0	36,0 (3 года)	62,0 (3 года)	Bruno et al., 2007 [46]
Flu/Bu	46	33,0	11,0	–	57,0 (2 года)	Garhton et al., 2001 [47]
TBI/Mel/ATG	17	73,0	18,0	56,0 (2 года)	74,0 (2 года)	Kroger et al., 2002 [48]
TBI 200 Гр	54	57,0	7,0	45,0 (4 года)	69,0 (4 года)	Maloney et al., 2003 [43]
Flu/Bu/ATG	65	62,2	10,9	Медиана 32 мес	Медиана 35 мес	Garban et al., 2006 [49]
Flu/Mel/TBI 200 Гр	45	64,0	36,0	13,0 (3 года)	36,0 (3 года)	Lee et al., 2003 [50]
	12	–	–	80,0 (3 года)	80,0 (3 года)	

Flu – флударабин; Bu – бусульфан; ATG – антимитотический глобулин; TBI – тотальное облучение тела; Mel – мелфалан; Cyclo – циклофосфамид.

17. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*, 376(9758): 2075–2085.

18. Sonneveld P. et al. (2010) HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL; USA Blood, 16: (abstract 40).

19. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 11: 29–37.

20. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. (2010) Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*, 116(26): 5838–5841.

21. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. et al. (2011) Haematology-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. *Br. J. Haematol.*, 154(1): 32–75.

22. Stewart A.K., Vescio R., Schiller G. et al. (2001) Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 19: 3771–3779.

23. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al.; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 348(19): 1875–1883.

24. Fermand J.P., Katsahian S., Divine M. et al. (2005) High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long-term results of a randomized control trial from the group Myelome-Autogreffe. *J. Clin. Oncol.*, 23: 9227–9233.

25. Blade J., Rosinol L., Sureda A. et al. (2005) High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group Pethema. *Blood*, 106: 3755–3759.

26. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple

myeloma. *Intergrupe Français du Myélome. N. Engl. J. Med.*, 335(2): 91–97.

27. Lahuerta J.J., Mateos M.V., Martínez-López J. (2010) Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*, 95(11): 1913–1920.

28. Reece D.E., Leitch H.A., Atkins H. et al. (2008) Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 49(8): 254–262.

29. Kumar S.K., Dingli D., Lacy M.Q. et al. (2008) Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am. J. Hematol.*, 83(8): 614–617.

30. Rajkumar S.V. (2014) Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 89(10): 999–1009.

31. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. (1997) Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 89: 789–793.

32. Attal M., Harousseau J.-L., Facon T. et al. (2002) Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the "Intergrupe Francophone du Myelome" (IFM 94). [abstract 7] *Blood*, 100: 5a–6a.

33. Naumann-Winter F., Greb A., Borchmann P., Bohlius J. (2012) First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 17(10): 1–23.

34. Kumar A., Kharfan-Dabaja M.A., Glasmacher A., Djulbegovic B. (2009) Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101(2): 100–106.

35. Cavo M., Tosi P., Zamagni E. et al. (2007) Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J. Clin. Oncol.*, 25(17): 2434–2441.

36. Gahrton G., Tura S., Flesch M. et al. (1991) Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma Using HLA-compatible Sibling Donors. *Ann. EBMT Registry Study Bone Marrow Transplant.*, 7(2): 32.

37. Gahrton G., Svensson H., Cavo M. et al. (2001) Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: A comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres. *Br. J. Haematol.*, 113: 209–216.

38. Hunter H.M., Peggs K., Powles R. et al.; Clinical Trials Committee of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) (2005) Analysis of outcome following allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation for myeloma using myeloablative conditioning — evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *Br. J. Haematol.*, 128(4): 496–502.

39. Kroger N., Perez-Simon J.A., Myint H. et al. (2004) Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 10(10): 698–708.

40. Lokhorst H., Einsele H., Vesole D. et al. (2010) International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 28(29): 4521–4530.

41. Barlogie B., Shaughnessy J., Tricot G. et al. (2004) Treatment of multiple myeloma. *Blood*, 103(1): 20–32.

42. Kuruvilla J., Shepherd J.D., Sutherland H.J. et al. (2007) Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 13(8): 925–931.

43. Maloney D.G., Molina A.J., Sahebi F. et al. (2003) Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*, 102: 3447–3454.

44. Mohty M., Boiron J.M., Damaj G. et al. (2004) Graft-versus-myeloma effect following antithymocyte globulin-based reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 34(1): 77–84.

45. Gerull S., Goerner M., Benner A. et al. (2005) Long-term outcome of nonmyeloablative allogeneic transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.*, 36: 963–969.

46. Bruno B., Rotta M., Patriarca F. et al. (2007) A comparison of allografting with autografting for newly-diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 356: 1110–1120.

47. Gösta G., Bo B. (2008) Allogeneic Transplantation in Multiple Myeloma. *Haematologica*, 93: 1295–1300.

48. Kroger N., Sayer H.G., Schwerdtfeger R. et al. (2002) Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*, 100: 3919–3924.

49. Garban F., Attal M., Michallet M. et al. (2006) Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 107: 3474–3480.

50. Lee C.-K., Badros A., Barlogie B. et al. (2003) Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Exp. Hematol.*, 31: 73–80.

Роль трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин в лікуванні множинної мієломи

I.A. Крячок, Е.В. Кушчевий

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Множинна мієлома — досить поширене захворювання, яке становить близько 1% всіх пухлин і до 10% гемобластозів і на сьогодні вважається невилковним, однак сучасна протипухлинна терапія дозволяє досягти тривалої ремісії і, відповідно, періоду життя пацієнтів без проявів симптомів хвороби. Високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або аlogenна ТГСК дозволяють досягти максимально високих результатів терапії. Високодозова хіміотерапія з подальшою аутологічною ТГСК є стандартною опцією і проводиться в першій лінії терапії, що дозволяє покращити відповідь, отриману після терапії індукції з використанням нових терапевтичних агентів. Аlogenна ТГСК при множинній мієломі не є стандартним терапевтичним підходом, проте її застосування з використанням кондиціонування зниженої інтенсивності може бути призначено пацієнтам молодого віку групи високого ризику за наявності сумісного родинного донора в центрах трансплантації, які мають достатній досвід аlogenної ТГСК.

Ключові слова: множинна мієлома, високодозова хіміотерапія, аутологічна трансплантація, аlogenна трансплантація, гемопоетичні стовбурові клітини, високодозовий мелфалан.

The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma

I.A. Kriachok, E.V. Kushchevii

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Multiple myeloma is a quite common disease accounting about 1% of all tumors and up to 10% of hemoblastoses and is currently considered as incurable disease, however modern antitumor therapy allows to reach long-term remission and as a result — a period of life without symptoms of disease. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) or allogeneic HSCT allows to achieve the best possible results of therapy. High-dose chemotherapy followed by autologous HSCT is a standard option and justified as a first front-line therapy, improving the response obtained after induction therapy using new therapeutic agents. Allogeneic HSCT in multiple myeloma patients is not a standard therapeutic approach, but with low intensity conditioning can be used for young patients with high risk if presence a related donor at transplantation centers which have sufficient experience of allogeneic HSCT.

Key words: multiple myeloma, high-dose chemotherapy, autologous transplantation, allogeneic transplantation, hematopoietic stem cells, high-dose melphalan.