

**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У
ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

Михайлов Е.С.¹, Салогуб Г.Н.², Бессмельцев С.С.¹

*¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»*

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Резюме

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) по-прежнему является важной частью терапии множественной миеломы (ММ) несмотря на появление новых высокоэффективных таргетных препаратов. Стратегия лечения ММ во многом основана на том, является ли пациент кандидатом для АТГСК. Возраст пациента может быть основным противопоказанием для использования этого метода.

Цель. Изучить влияние возраста на результаты АТГСК у пациентов с ММ

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 76 пациентов с ММ, среди них 9 – старше 65 лет (11,8%). Оценивалась частота инфекционных осложнений, длительность пребывания в стационаре, годовичная летальность.

Результаты. В группе больных, получивших АТГСК случаев смерти больных не отмечено. Инфекционные осложнения в группе пациентов старше 65 лет развились у 4 пациентов (44%). Годичная летальность в этой группе после АТГСК составила 22% (2 случая) и была обусловлена прогрессией заболевания.

Выводы. Пациенты старше 65 лет должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для выполнения АТГСК. На основании данных литературы АТГСК может быть рекомендована для пациентов старше 70 лет при отсутствии сопутствующей патологии, ограничивающей проведение данной процедуры.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация, коморбидность, возраст

IMPACT OF AGE ON RESULTS OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Mikhailov E.S.¹, Salogub G.N.², Bessmeltsev S.S.¹

¹*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology*

²*Federal Almazov North-West Medical Research Centre*

Abstract

Introduction. Despite the development of new target drugs for treatment of multiple myeloma, autologous stem cell transplantation still has important role in therapy of this disease. Decision of up-front therapy based on eligibility for stem cell transplantation. Age of patient can be a contraindication for autologous stem cell transplantation.

Aim. To assess the impact of age on results of autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Materials & methods. The present retrospective study enrolled 76 patients with multiple myeloma. 9 patients were 65+ years old (11,8%). The analysis was focused on frequency of infectious complications, duration of hospitalization and 1-year overall survival.

Results. There were no cases of transplantation-related mortality. In the group of patients over 65 years of the age infectious complications developed in 4 patients (44%). There were 2 cases of death in 1 year after stem cell transplantation, all cases were due to disease progression.

Conclusion. Patients over 65 can be potential candidates for stem cell transplantation. According to current available data autologous stem cell transplantation could be recommended for patients older than 70 years old without significant concomitant pathology.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, comorbidity, age

Введение

Множественная миелома (ММ) - второе по частоте онкогематологическое заболевание. Медиана возраста дебюта ММ составляет 62-65 лет. Несмотря на активное использование в лечении данного заболевания высокоэффективных препаратов направленного действия (ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, моноклональных антител), метод высокодозной миелоаблативной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками остается стандартом в лечении пациентов с впервые выявленной ММ [1,2,3]. Стратегия лечения ММ во многом основана на том, является ли пациент кандидатом для выполнения АТГСК. Это в определенной степени определяет и выбор режима индукционной химиотерапии.

Множество исследований продемонстрировало положительное влияние АТГСК на общую выживаемость (ОВ), беспрогрессивную выживаемость (БПВ) у пациентов с ММ. Данный метод лечения не является безопасным, риск смертности, ассоциированной с лечением, составляет 1-3% [4]. Следует отметить, что в некоторых группах пациентов этот риск может быть выше и определяется возрастом, сопутствующей патологией, развившимися ранее и сохраняющимися осложнениями предшествующего лечения.

Паспортный возраст зачастую не отражает истинного соматического статуса пациента, однако во всех рекомендациях пожилой (старше 65 лет) и старческий (75 лет и старше) возраст являются противопоказанием к выполнению АТГСК [1,2,3]. Во многом это является следствием наиболее ранних результатов, которые продемонстрировали неудовлетворительные исходы АТГСК у пациентов старшей возрастной группы. Максимальный возраст для реципиентов аутологичных стволовых клеток в российских и ESMO рекомендациях – до 65 лет, а при отсутствии сложно контролируемой сопутствующей патологии - до 70 лет [2,3]. Однако для пациентов старше 65 лет АТГСК редко включается в программу терапии ММ.

Цель настоящего исследования – изучить влияние возраста на результаты АТГСК у пациентов с ММ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 76 больных ММ, которым была выполнена высокодозная химиотерапия с последующей АТГСК в первой линии терапии. Медиана возраста пациентов составила 56,5 лет, 9 пациентов из 76 (11,8%) были старше 65 лет, 44,7% (34 пациента) больных представляли мужчины.

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Все пациенты получали стандартную противовирусную (ацикловир или валацикловир) и антипневмоцистную профилактику (ко-тримоксазол или пентамидин) в перитрансплантационном периоде.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с множественной миеломой

Всего пациентов	76
Менее 40 лет	3 (3,9%)
40-50 лет	13 (17,1%)
51-60 лет	40 (52,6%)
61-64 лет	11 (14,5%)

65-69 лет	9 (11,8%)
Тип секретиции	
IgA kappa	3 (3,9%)
IgA lambda	8 (10,5%)
IgG kappa	38 (50%)
IgG lambda	13 (17,1%)
Bence-Jones Kappa	8 (10,5%)
Bence-Jones Lambda	5 (6,6%)
Низкосекретирующая	1 (1,3%)
Стадия заболевания (Durie-Salmon)	
2A	17 (22,4%)
2B	1 (1,3%)
3A	48 (63,2%)
3B	10 (13,2%)
Стадия заболевания в соответствии с Интернациональной системой стадирования (ISS)	
1	23 (30,3%)
2	18 (23,7%)
3	35 (46,1%)
Характеристика заболевания на этапе АТГСК	
Биохимический рецидив	4 (5,3%)
СЗ	5 (6,6%)
ЧО	30 (39,5%)
ОХЧО	23 (30,3%)
ПО	14 (18,4%)
Медиана возраста дебюта	55 (23-68)
Медиана возраста АТГСК	56,5 (24-69)

Примечание. СЗ – стабилизация заболевания; ЧО – частичный ответ; ОХЧО – очень хороший частичный ответ; ПО – полный ответ.

Все кандидаты для выполнения АТГСК отвечали следующим критериям: статус по Карновскому ≥ 70 , фракция выброса левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии более 50%, DLCO (диффузионная способность легких) $\geq 50\%$, отсутствие

цирроза печени (стадии Чайлд-Пью В или С), психиатрической патологии и текущей инфекции.

До проведения АТГСК всем пациентам было проведено 4-6 циклов бортезомиб-содержащей терапии: 92,1% пациентов получали терапию VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 6,6% - PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон), 1,3% - VD-PACE (бортезомиб, дексаметазон, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид). Частота ответов и их глубина на момент выполнения АТГСК представлены в таблице 1.

Всем пациентам проведено миелоаблативное кондиционирование с использованием высокодозного мелфалана. У 65 из 76 пациентов доза мелфалана составила 200 мг/м², 11 больным была проведена редукция дозы до 140 мг/м² в связи с хронической болезнью почек (3 из 11) и возрастом (2 из 11 были старше 68 лет), в 6 случаях причиной для редукции дозы послужила сердечно-сосудистая патология.

Проведено сравнение частоты инфекционных осложнений, а также длительности госпитализации между пациентами старше и моложе 65 лет. Учитывалась длительность пребывания в стационаре с момента трансфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (так называемый день 0). Все инфекционные осложнения были разделены на тяжелые (ТИО) и нетяжелые в зависимости от степени тяжести по шкале Common Terminology criteria for adverse events (CTCAE), версия 5.0 [5]. К ТИО отнесены случаи 3 или 4 степени по шкале CTCAE.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 8. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, в раннем посттрансплантационном периоде (до дня +100) смертельных случаев зарегистрировано не было. В течение 1 года наблюдения после АТГСК летальность составила 7,9% (6 случаев): самый ранний (на день +168 после АТГСК) был связан с фатальной тромбоэмболией легочной артерии. 1 случай смерти зарегистрирован у пациента, находящегося на хроническом гемодиализе в связи с

терминальной почечной недостаточностью, и был обусловлен *Klebsiella pneumoniae* сепсисом. В четырех случаях смерть была связана с ранней рефрактерной прогрессией основного заболевания. 2 летальных исхода зарегистрировано в течение 1 года после АТГСК у пациентов старше 65 лет, в обоих случаях смерть была связана с прогрессией множественной миеломы. График общей выживаемости представлен на рисунке 1.

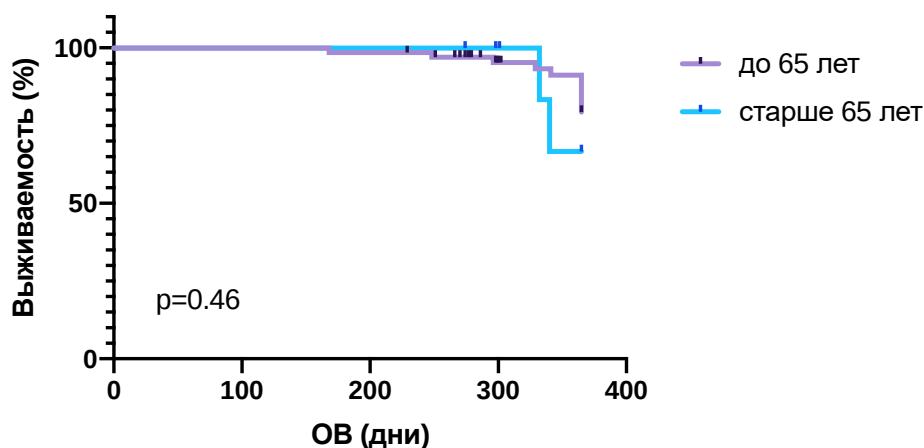


Рисунок 1. Общая выживаемость (ОВ) больных после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В посттрансплантационном периоде у 53 пациентов развились инфекционные осложнения (69,7%), из них тяжелые у 13 (17,1%). Структура инфекционных осложнений представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой в посттрансплантационном периоде

Нетяжелые инфекции (n=40)	
Инфекция кровотока	1 (2,2%)
Инфекция мочевыводящих путей	5 (10,9%)
Инфекция мягких тканей	1 (2,2%)
Клостридиальный колит	1 (2,2%)
Инфекция верхних дыхательных путей	2 (4,3%)
Орофарингеальный кандидоз	2 (4,3%)
Лихорадка, ассоциированная с вирусом герпеса 6 типа (HHV6)	2 (4,3%)
Инфекция желудочно-кишечного тракта	6 (7,9%)
Фебрильная нейтропения	20 (43,5%)
Тяжелые инфекции (n=13)	

Нозокомиальная пневмония	6 (46,2%)
Инвазивный микоз	2 (15,4%)
Сепсис	5 (38,5%)

Инфекционные осложнения среди пациентов старше 65 лет отмечались у 4 пациентов из 9 (44,4%): у двух пациентов фебрильная нейтропения, 1 случай инфекции кровотока и 1 случай энтероколита. Тяжелых инфекционных осложнений зарегистрировано не было.

Длительность госпитализации не отличалась в группах пациентов старше и моложе 65 лет ($p>0,05$) (рисунок 2). В группе пациентов старше 65 лет сроки госпитализации после АТГСК составили 12-20 дней (медиана 14 дней). Сроки госпитализации среди пациентов моложе 65 лет составили 10-46 дней (медиана 16 дней). В этой группе 3 случая длительной госпитализации были обусловлены терапией инфекционных осложнений, которые развились в посттрансплантационном периоде.

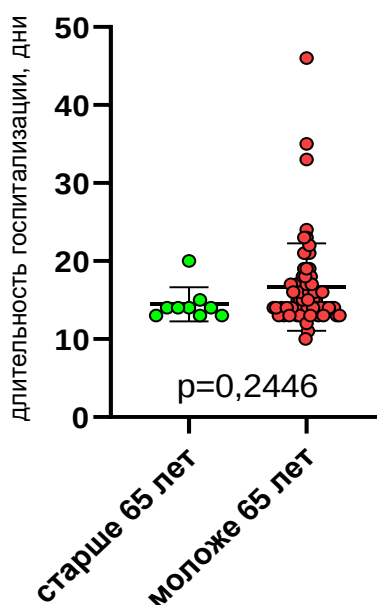


Рисунок 2. Длительность госпитализации у пациентов разных возрастных групп

Проведен анализ беспрогрессивной выживаемости у пациентов разных возрастных групп после АТГСК. В течение 2 лет после АТГСК прогрессия заболевания зарегистрирована у 21 пациента (27,6%). Среди группы пациентов старше 65 лет прогрессия множественной миеломы развилась у 3 пациентов (33,3%). Статистически значимой разницы беспрогрессивной выживаемости между группами не получено ($p>0,05$).

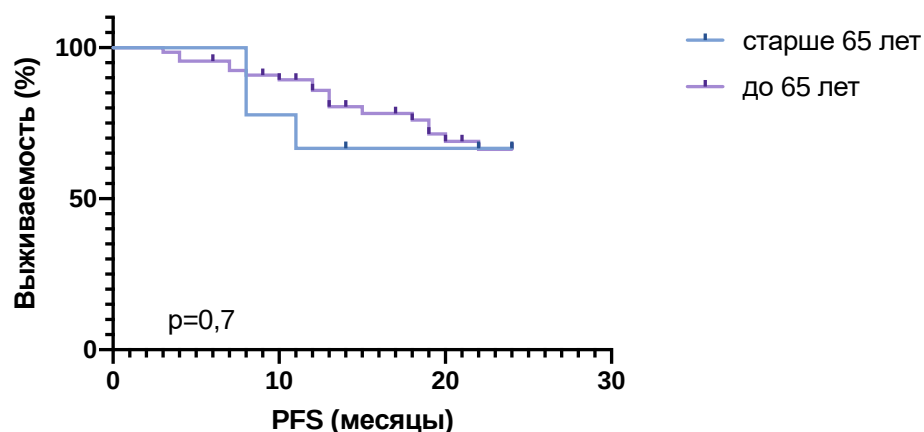


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессии (PFS) в течение 2 лет после АТГСК.

Большинству пациентов (88,1%) АТГСК выполнялась на этапе частичного ответа и более, однако у 11,9% пациентов АТГСК была выполнена на стадии стабилизации заболевания или биохимического рецидива. Ответ после АТГСК оценивался от дня +90 до дня +110 с последующим определением дальнейшей тактики ведения. Углубление ответа по сравнению с уровнем до АТГСК отмечено у 35 пациентов (46,1%). После АТГСК уровня очень хорошего частичного ответа и более достигли 77,6% пациентов (до трансплантации 48,7% соответственно) (рисунок 4).

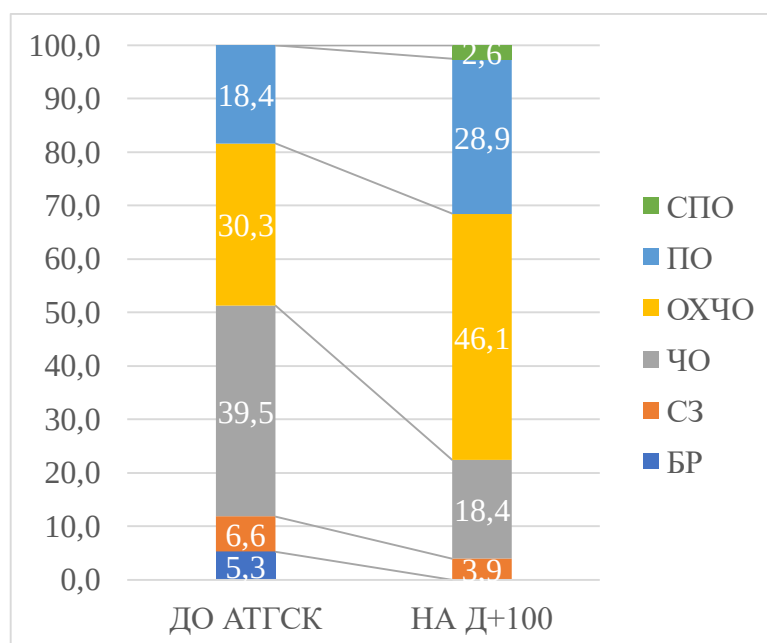


Рисунок 4. Ответ на терапию до и на день +100 (Д+100) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) (цифры в процентах).

Примечание. БР – биохимический рецидив. СЗ – стабилизация заболевания. ЧО –

частичный ответ. ОХЧО – очень хороший частичный ответ. ПО – полный ответ. СПО – строгий полный ответ.

Сходная картина наблюдалась и у пациентов старше 65 лет. Углубление ответа наблюдалось у 4 пациентов. При этом после АТГСК 7 пациентов имели как минимум очень хороший частичный ответ (до АТГСК данный статус имели лишь 5 пациентов).

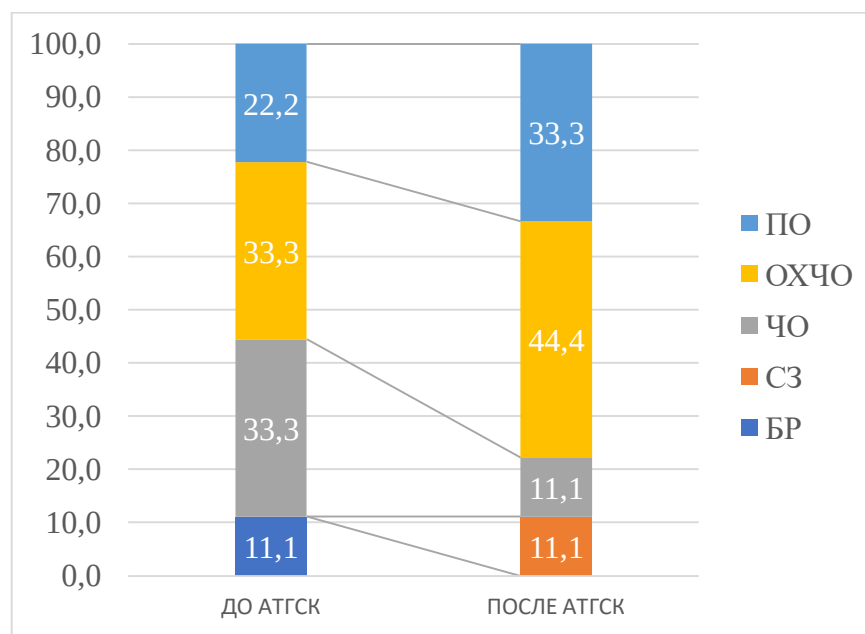


Рисунок 5. Ответ на терапию до АТГСК и на день +100 (Д+100) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) у пациентов старше 60 лет (цифры в процентах).

Примечание. БР – биохимический рецидив. СЗ – стабилизация заболевания. ЧО – частичный ответ. ОХЧО – очень хороший частичный ответ. ПО – полный ответ. СПО – строгий полный ответ.

Обсуждение результатов

«Паспортный» возраст пациента напрямую связан с его соматическим статусом, т.к. в большинстве случаев пациенты старшей возрастной группы имеют одно или несколько сопутствующих заболеваний. Однако возраст не может быть определяющим фактором в решении вопроса о возможности выполнения АТГСК.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациях «пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение высокодозной консолидации, включающей 1 или 2 ауто-ТГСК» [3]. Аналогичные рекомендации предлагаются и экспертами ESMO [2].

Существует ряд крупных исследований по оценке результатов АТГСК у пациентов старше 70 лет. В ретроспективном исследовании Badros et al. [6] у пациентов с ММ с медианой возраста 72 года (диапазон 70-83 года) полной ремиссии достигли 20% пациентов после первой АТГСК, 27% - после тандемной. Летальность, ассоциированная с лечением (ЛАЛ), составила 16% у пациентов, которые получили мелфалан в дозе 200 мг/м², 2% - в дозе 140 мг/м² и 10% в группе тандемной трансплантации (доза мелфалана при каждой из них составляла 140 мг/м²). Следует отметить, что авторы уже в начале лечения отметили избыточную летальность при использовании дозы мелфалана 200 мг/м², поэтому впоследствии для всех пациентов доза препарата была снижена до 140 мг/м².

В исследовании Siegel et al. [7] проведено сравнение результатов тандемной АТГСК в группах пациентов моложе и старше 65 лет (медиана возраста – 67 лет, диапазон 65-76). У пациентов моложе 65 лет была получена более высокая частота достижения полных ответов (20 против 43%). Однако возраст не был предиктором худшего результата АТГСК, также не было продемонстрировано разницы между группами в ОБ и бессобытийной выживаемости, а также в длительности безрецидивной выживаемости. При этом авторы обращают внимание на то, что ведущими факторами прогноза были цитогенетические нарушения, характерные для высокого риска, а также стадия по ISS.

В работе Kumar S et al [8] результаты АТГСК в группах пациентов до 65 и старше 70 лет были сопоставимы по токсичности используемой терапии и общей частоте ответа, при этом у всех пациентов старше 70 лет использовалась доза мелфалана 140 мг/м².

Исследование CIBMTR продемонстрировало сопоставимый противомиеломный эффект у пациентов разного возраста [9]. При медиане времени наблюдения 3 года медиана ОБ не была достигнута во всех возрастных группах. Однако среди пациентов 60-69 лет при сопоставимой смертности от ММ была выявлена более высокая ЛАЛ и смертность, ассоциированная с причинами, не связанными с ММ по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет.

Крупнейшее сравнительное исследование Auner et al. [10] по оценке результатов АТГСК у пациентов старшей возрастной группы с ММ ретроспективно проанализировало результаты 53675 АТГСК, выполненных в период с 1991 по 2010 год. Был показан общий тренд увеличения частоты выполняемых АТГСК у пациентов старше 70 лет с 3% в 1991-1995 годах до 18% в 2006-2010 годах. Авторы выделили ряд факторов, ассоциированных с худшими результатами. В их число вошли период выполнения трансплантации (наилучшие результаты в период 2006-2010 год), глубина ответа перед АТГСК, длительность заболевания перед АТГСК и возраст. С каждым пятилетием результаты АТГСК по

достижению оптимального ответа и длительности его удержания у пациентов старшей возрастной группы улучшаются.

В нашем исследовании продемонстрированы результаты АТГСК у 9 пациентов старше 65 лет. Это были пациенты с ММ без сопутствующей патологии, ограничивающей проведение АТГСК. У 3 из 9 пациентов была снижена доза мелфалана до 140 мг/м²: в двух случаях из-за возраста, в одном из-за хронической болезни почек. В данной возрастной группе не было отмечено увеличения частоты инфекционных осложнений, в том числе ТИО. Два летальных исхода в течение года после АТГСК в группе пациентов старше 65 лет были обусловлены прогрессией заболевания. Удлинения сроков госпитализации в данной возрастной группе также не отмечалось.

При оценке беспрогрессивной выживаемости у пациентов после АТГСК не было получено различий в сравниваемых возрастных группах: при времени наблюдения 18 месяцев медиана не была достигнута в обеих подгруппах.

В ходе проведенного исследования была продемонстрирована не вызывающая сомнений эффективность метода АТГСК, в том числе у пациентов старшей возрастной группы. Углубление ответа по сравнению с уровнем до АТГСК произошло у 44% пациентов среди больных старше 65 лет.

Следует отметить, что к отбору пациентов для АТГСК необходимо подходить, тщательно оценивая риски ЛАЛ. Для этого проводится обследование перед АТГСК, которое включает в себя ряд лабораторных и инструментальных тестов. Наличие хронической болезни почек, в том числе диализ-зависимой не является противопоказанием к АТГСК, однако в большинстве руководств рекомендуется снижать дозу мелфалана в режиме кондиционирования до 140 мг/м² для снижения рисков ЛАЛ [11, 12].

Заключение

АТГСК является эффективным методом терапии ММ, в том числе у пациентов старше 65 лет. У каждого пациента необходимо проводить тщательное предтрансплантационное обследование для выявления соматической патологии, являющейся противопоказанием к АТГСК, а также проводить редукцию дозы мелфалана в режиме кондиционирования.

Список использованной литературы

1. Multiple myeloma. NCCN Guidelines Version 1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (accessed 12 September 2021)
2. Dimopoulos M.A. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / Dimopoulos M.A et al. // Annals of Oncology – 2021. – 32 (3) - P. 309–322
3. Множественная миелома. Клинические рекомендации. URL: <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/11/Mnozhestvennaya-mieloma.pdf> (дата обращения 12 сентября 2021 года)
4. Liu Y. Costs and in-Hospital Mortality Rates in Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database/ Liu Y. et al. // Blood – 2017 – 130 (7): 2108
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (accessed 12 September 2021)
6. Stettler J. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients with multiple myeloma: evaluation of its safety and efficacy/ Stettler J. et al/ Leuk Lymphoma – 2017 - 58 (5) – P. 1076-1083
7. Siegel D.S. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma/ Siegel D.S. et al/ Blood – 1999 – 93 (1) – P. 51-54
8. Kumar S. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis/ Kumar S. et al/ Am J Hematol. – 2008 – 83 (8) – P. 614-7
9. Sharma M. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation/ Sharma M et al/ Biol Blood Marrow Transplant – 2014 – 20 (11) – P. 1796-803
10. Auner H.W. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in EuropeL increased use and improved outcomes in elderly patient in recent years/ Auner H.W. et al/ Bone Marrow Transplant. – 2015 – 50 (2) – P. 209-15
11. Bernard R.St. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure/ Bernard R.St. et al/ Bone Marrow Transplant. – 2015 – 50 (1) – P. 95-9.

12. Bashir Q. Outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation in myeloma patients aged ≥ 75 years/ Bashir Q. et al/ Leuk Lymphoma – 2019 – 60 (14) – P. 3536 - 3543
13. Бессмельцев С. С. Множественная миелома. Руководство для врачей/ Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. — М.: МК, 2016—504 с.