

РАННИЕ И ПОЗДНИЕ РЕЦИДИВЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Мамаева Е. А., Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Кондратьева Ю. А., Кузьмина Л. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является высокоэффективным методом лечения множественной миеломы (ММ). Ауто-ТГСК позволяет значительно углубить гематологический ответ, что сопровождается увеличением общей выживаемости и улучшением качества жизни больных ММ. Однако у большинства больных развивается рецидив заболевания.

Цель — сопоставить клиническое течение рецидивов ММ, возникших на различных сроках после ауто-ТГСК.

Больные и методы. В ретроспективное исследование включено 65 больных ММ в возрасте от 39 до 64 лет. Всем больным была выполнена ауто-ТГСК в период с 2009 по 2019 гг. После выполнения ауто-ТГСК все больные достигли полного ответа (ПО) или очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), но у всех больных после ауто-ТГСК развился иммунохимический рецидив ММ, определявшийся по лабораторным показателям. По времени развития иммунохимического рецидива больные были разделены на две группы: с ранним, развившимся в течение 12 мес. после выполнения ауто-ТГСК, и поздним рецидивом.

Результаты. Ранний иммунохимический рецидив был диагностирован у 13 (20%) больных, поздний — у 52 (80%). Определена зависимость сроков развития иммунохимического рецидива от глубины противоопухолевого ответа, достигнутого после ауто-ТГСК. При поздних рецидивах доля больных с ПО после ауто-ТГСК была достоверно больше, чем при ранних рецидивах (55,8% против 23%). За время наблюдения 60 больным (92,3%) была начата противорецидивная терапия: всем больным с ранним рецидивом и 90,3% больных с поздним рецидивом. У больных с ПО на +100-й день ауто-ТГСК рецидив развивался в более поздние сроки (медиана — 24 мес. против 19,9 мес. для больных с ОХЧО, $p = 0,08$) и характеризовался достоверно более медленным увеличением секреции парапротеина, что напоминало клиническое течение моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ).

Заключение. Ауто-ТГСК позволяет добиться длительного контроля над заболеванием. Значимым прогностическим фактором является противоопухолевый ответ на +100-й день ауто-ТГСК. У больных, достигших ПО, рецидив развивается позже и протекает подобно МГНЗ. Больные с поздним медленно прогрессирующим рецидивом после ауто-ТГСК могут длительное время наблюдаться без противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, иммунохимический рецидив

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мамаева Е.А., Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Фирсова М.В., Крайзман А.А., Арутюнян Н.К., Абакумова А.В., Старцев А.А., Макунина Э.А., Кондратьева Ю.А., Кузьмина Л.А. Ранние и поздние рецидивы множественной миеломы после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(4): 512–525. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-512-525>

EARLY AND LATE RELAPSES OF MULTIPLE MYELOMA AFTER AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Mamaeva E. A., Mendeleeva L. P., Solovyev M. V., Firsova M. V., Kraizman A. A., Arutyunyan N. K., Abakumova A. V., Startsev A. A., Makunina E. A., Kondratieva Y. A., Kuzmina L. A.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a highly effective treatment for multiple myeloma (MM). Auto-HSCT allows a significant improvement of haematological response leading to higher overall survival and quality of life in MM patients. Nonetheless, the majority of patients develop relapse.

Aim — a comparison of clinical MM relapses developing at variant terms after auto-HSCT.

Patients and methods. A retrospective study enrolled 65 MM patients aged between 39 and 64 years. All patients had auto-HSCT during 2009–2019, all had achieved complete response (CR) or very good partial response (VGPR) and all since developed immunochemical MM relapse in laboratory evidence. Patients were divided in two cohorts by relapse term, the early (within 12 months of auto-HSCT) and late relapse.

Results. Early immunochemical relapse was diagnosed in 13 (20%), late relapse — in 52 (80%) patients. The dependence between relapse term and depth of post-auto-HSCT antitumour response has been determined. The proportion of CR patients was significantly higher in late than in early relapse (55.8 vs. 23%). In follow-up, 60 patients (92.3%) were initiated on anti-relapse therapy, all early relapse and 90.3% late relapse patients. On day +100 of auto-HSCT, CR patients had later relapse vs. VGPR individuals (median 24 vs. 19.9 months, $p = 0.08$) with significantly weaker paraprotein secretion resembling the clinical course of monoclonal gammopathy of unclear significance (MGUS).

Conclusion. Auto-HSCT allows long-term control of the disease. A significant prognostic factor is antitumour response on +100 day of auto-HSCT. Patients attaining CR have later relapse progressing in a MGUS-like manner. Patients with late indolent relapse can be managed long-term without antitumour therapy.

Keywords: multiple myeloma, autologous haematopoietic stem cell transplantation, immunochemical relapse

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Mamaeva E.A., Mendeleeva L.P., Solovyev M.V., Firsova M.V., Kraizman A.A., Arutyunyan N.K., Abakumova A.V., Startsev A.A., Makunina E.A., Kondratieva Y.A., Kuzmina L.A. Early and late relapses of multiple myeloma after autologous haematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(4): 512–525 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-512-525>

Введение

За последние полвека достигнут значительный успех в лечении множественной миеломы (ММ): в 2–3 раза увеличились показатели общей (ОВ) и выживаемости без прогрессии (ВБП) больных ММ. Во многом это произошло благодаря внедрению высокодозных трансплантационных методик, новых лекарственных препаратов и улучшению сопроводительной терапии [1]. Трансплантация аутологичных гемопоэтических

стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом лечения ММ. Возможность максимально уменьшить опухолевую массу при проведении высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК позволила выделить новую категорию противоопухолевого ответа при ММ, а именно — полный ответ (ПО). Существовавшие ранее методы химиотерапии не позволяли обеспечить такой глубины отве-

та [2]. Для адекватной оценки эффективности ауто-ТГСК необходимо длительное наблюдение в течение 10–12 лет и более за больными ММ ввиду большой ожидаемой продолжительности жизни, особенно у молодых больных [3]. Проведение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК позволяет значительно углубить гематологический ответ, характеризующийся отсутствием минимальных остаточных признаков болезни (МОБ), что сопровождается не только увеличением ОВ, но и улучшением качества жизни больных ММ. Это подтверждают результаты рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность ауто-ТГСК с бортезомибсодержащими схемами (VMP) [4], с леналидомидсодержащими схемами (CRD и MPR) [5, 6], со схемами, включающими сочетание бортезомиба и леналидомида [7].

Большой эффективностью в сравнении с одиночной ауто-ТГСК обладает тандемная ауто-ТГСК. Особенно эффективна тандемная ауто-ТГСК в группах больных с высоким цитогенетическим риском и с неблагоприятными прогностическими факторами, такими как увеличение концентрации β_2 -микроглобулина, наличие более 60% плазматических клеток в костном мозге, повышенная концентрация лактатдегидрогеназы в сыворотке крови [8]. В группе больных, достигших очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) или ПО, вторая ауто-ТГСК достоверно увеличивала показатели выживаемости, а в группе больных, не достигших ОХЧО, в большинстве случаев позволяла углубить гематологический ответ, что также способствовало увеличению показателей ВВП и ОВ [9]. Кроме того, тандемная ауто-ТГСК улучшала ВВП в группе больных с высоким цитогенетическим риском и III стадией по ISS, не достигших ПО на индукционном этапе [8].

Противоопухолевый ответ является значимым прогностическим фактором при ММ. Исследовательская группа GEM/PETHEMA показала, что параметры 12-летней ВВП и ОВ больных, достигших ПО (28 и 35% соответственно), значительно выше таковых у больных, достигших или частичного ответа (ЧО) (11 и 16%), или ОХЧО (10 и 16%) [10]. При оценке результатов длительного наблюдения за больными ММ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, перенесшими ауто-ТГСК, 10-летняя ВВП больных ММ, достигших ПО и ОХЧО перед ауто-ТГСК, составила 35 и 15% соответственно, а 10-летняя ОВ — 60 и 48% соответственно [11]. Однако у большинства больных в различные сроки после ауто-ТГСК развивается рецидив заболевания. Обсуждаются различные факторы, которые могут определять сроки развития рецидива, — параметры заболевания в дебюте, цитогенетические аномалии, индукционная или поддерживающая терапия, достигнутый противоопухолевый ответ, МОБ-негативный статус.

В работе А. Alegre и соавт. [12] описана гетерогенность клинического течения рецидива ММ после ауто-ТГСК. Авторы выделили четыре типа клинического течения рецидива:

1) классический тип, при котором прогрессивный рост парапротеина сопровождался симптомокомплексом CRAB (Calcium elevation, Renal failure, Anemia, Bone disease): гиперкальциемией, почечной недостаточностью, анемией, поражением костей;

2) экстрамедуллярный тип, основным клиническим проявлением которого было появление множественных, преимущественно экстрамедуллярных, плазмочитом без секреции парапротеина;

3) плазмочеточный лейкоз;

4) «коварный» или индолентный иммунохимический рецидив, отличающийся появлением и/или ростом секреции парапротеина, протекающий без признаков симптомокомплекса CRAB.

В группе больных с индолентным рецидивом показатели ВВП и ОВ были выше по сравнению с больными, у которых выявлялись клинические симптомы комплекса CRAB. Эти особенности позволили авторам сравнить течение индолентного иммунохимического рецидива с моноклональной гаммапатией неясного значения (МГНЗ). Кроме того, на развитие того или иного типа рецидива не влияли схема индукционной терапии, проведение или отсутствие поддерживающей терапии, концентрации С-реактивного белка и β_2 -микроглобулина в сыворотке крови.

При анализе долгосрочных результатов трех клинических исследований группы GEM/PETHEMA было отмечено, что 11% больных после ауто-ТГСК наблюдались более 10 лет без развития рецидива или летального исхода. У больных этой группы чаще подтверждали МОБ-негативный статус, а профиль экспрессии генов в плазматических клетках совпадал с профилем экспрессии генов при МГНЗ. На срок развития рецидива не оказывали влияние параметры заболевания в дебюте, наличие цитогенетических аномалий из группы высокого риска и ответ на противоопухолевую терапию [13]. Подобные результаты получили исследователи из университета Арканзаса. Проанализировав результаты лечения больных ММ, перенесших ауто-ТГСК за последние 25 лет, они обнаружили, что у 10% больных за время наблюдения не развился рецидив заболевания. Через 10 лет после выполнения ауто-ТГСК кривая ВВП почти переходит в плато. Исследователи высказали предположение, что существует некая «точка невозврата» — в случае длительности ремиссии ММ более 10 лет болезнь можно назвать излеченной. Однако факторы, способствующие столь длительной ремиссии, не были установлены [14].

Цель — сопоставить клиническое течение рецидивов ММ, возникших на различных сроках после ауто-ТГСК.

Больные и методы

В ретроспективное исследование включено 65 больных ММ (31 мужчина и 34 женщины) в возрасте от 39 до 64 лет (медиана — 55 лет). Всем больным была выполнена ауто-ТГСК в период с 2009 по 2019 г. По окончании трансплантационного лечения все больные достигли ПО или ОХЧО, при этом секреция парапротеина при ОХЧО не превышала следовых значений.

На момент установки диагноза стадия заболевания по системе стадирования ISS [15] была определена как I у 20 больных (30,8%), II — у 24 (36,9%), III — у 21 больного (32,3%). 11 больным (17%) в дебюте заболевания было выполнено цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизацией *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и у 7 из них были выявлены хромосомные aberrации, относящиеся к группе высокого цитогенетического риска. Все больные на этапе индукции получали бортезомибсодержащие схемы, у 9% больных лечение проводили с использованием бортезомиба и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид и талидомид). После завершения индукционной терапии у 21 (32,3%) больного был достигнут ПО, у 38 (58,5%) — ОХЧО, у 6 (9,2%) больных — ЧО. Ответ на терапию оценивался согласно Единым критериям ответа на терапию множественной миеломы, разработанным IMWG [16]. 46% больных была выполнена тандемная ауто-ТГСК, 54% больных — однократная ауто-ТГСК. Предтрансплантационное кондиционирование проводили мелфаланом в дозе 200 мг/м². Медиана количества перелитых CD34⁺ клеток составила 5,4 × 10⁶ клеток/кг (2–15,6 × 10⁶ клеток/кг). На +100-й день ауто-ТГСК у 32 (49,2%) больных был подтвержден ПО, у 33 (50,8%) — ОХЧО. Консолидирующая терапия (2 курса VRD) выполнена 4 (6,2%) больным. Локальная лучевая терапия на область костных плазмоцитом применена у 2 (3,1%) больных. Поддерживающую терапию проводили у 27 (41,5%) больных: в 8 (12,3%) случаях — леналидомидом, в 19 (29,2%) случаях — бортезомибом. У части больных поддерживающую терапию не проводили по следующим причинам: на основании условий протокола рандомизации больных при проведении поддерживающей терапии, ввиду длительной цитопении после выполнения ауто-ТГСК, тяжелой сопутствующей патологии, кумулятивной токсичности предшествующей терапии (периферическая полинейропатия).

Каждые 3 месяца у всех больных проводили контрольное обследование, включавшее иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, цитологическое исследование костного мозга. У всех больных через 3,9–66,7 мес. (медиана — 22,4 мес.) после ауто-ТГСК было отмечено увеличение секреции парапротеина. Поскольку в настоящем исследовании

ОХЧО на +100-й день ауто-ТГСК характеризовался исключительно следовыми значениями секреции, которые определялись только высокочувствительным методом иммунофиксации, увеличение секреции парапротеина после ОХЧО рассматривали как посттрансплантационный рецидив ММ. Рецидив ММ после достижения ОХЧО подтверждали согласно следующим критериям: увеличение концентрации М-протеина от следового значения более, чем на 5 г/л, изменение разницы на 25% между «вовлеченными» и «невовлеченными» свободными легкими цепями (СЛЦ) иммуноглобулинов при абсолютном повышении уровня «вовлеченных» СЛЦ более 100 мг/л, увеличение экскреции М-протеина с мочой более 200 мг/сутки. Иммунохимический рецидив после ПО определяли как повторное выявление М-протеина в сыворотке крови или моче при наличии в костном мозге менее 5% плазматических клеток и отсутствии симптомокомплекса CRAB.

По времени развития иммунохимического рецидива больные были разделены на две группы: с ранним рецидивом, развившимся в течение 12 мес. после ауто-ТГСК, и поздним (более чем через 12 мес.) рецидивом после ауто-ТГСК. В качестве клинического рецидива определяли следующие проявления заболевания: удвоение М-градиента в течение 2 месяцев, значения секреции парапротеина более 25 г/л, содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга более 10%, наличие симптомокомплекса CRAB. При подтверждении признаков, указанных выше, начинали специфическую терапию.

Было предложено рассчитать такой параметр, как выживаемость без иммунохимического рецидива, т.е. время от ауто-ТГСК до развития иммунохимического рецидива. Также рассчитаны общая выживаемость, т.е. время от ауто-ТГСК до даты смерти или даты последнего контакта, время до следующей линии терапии, т.е. время от ауто-ТГСК до клинического рецидива и начала противорецидивной терапии или даты последнего контакта с больным.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statistica 10, непараметрических критериев χ^2 для качественных переменных и U-критерия Манна — Уитни для количественных переменных. Данные представлены как медиана ± стандартная ошибка среднего. Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Кривые общей выживаемости, выживаемости без иммунохимического рецидива, времени до следующей линии терапии построены по методу Каплана — Мейера. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости оценивали с помощью log-rank критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

На момент выполнения анализа (январь 2020 г.) живы 57 (87,7%) больных. Период наблюдения за больными после завершения трансплантационного этапа составил 5,7–124,2 мес. (медиана — 49,3 мес.). Ранний иммунохимический рецидив был диагностирован у 13 (20%) больных и развился в период от 3,9 до 11,8 мес. (медиана — 7,1 мес.). Поздний иммунохимический рецидив — у 52 (80%) больных в период от 12,6 до 66,7 мес. (медиана — 29,2 мес.) ($p = 0,00023$). Пятилетняя ОВ составила 93,0% в группе с поздним рецидивом заболевания, а в группе с ранним рецидивом заболевания — 58,2% (медиана не достигнута, log-rank критерий, $p = 0,0039$) (рис. 1). Проведено сопоставление сроков развития посттрансплантационных рецидивов в зависимости от клинических и лабораторных параметров (табл. 1).

При наличии у больных костных плазмочитом в дебюте заболевания иммунохимический рецидив после ауто-ТГСК вдвое чаще развивался в ранние сроки (84,6% против 42,3%, $p = 0,01$). Срок развития иммунохимического рецидива зависел от глубины противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК: в группе с поздним рецидивом ММ доля больных с ПО после ауто-ТГСК была больше, чем в группе с ранним рецидивом (55,8% против 23%, $p = 0,04$), в то время

как в группе с ранним рецидивом была больше доля больных, достигших ОХЧО после ауто-ТГСК (77% против 44,2%, $p = 0,03$). Не выявлено зависимости сроков выявления иммунохимического рецидива от применения иммуномодулирующих препаратов в качестве второй линии индукционной терапии, глубины противоопухолевого ответа перед ауто-ТГСК, выполнения однократной или двойной ауто-ТГСК, применения поддерживающей терапии. Прослеживалась тенденция к увеличению частоты ранних рецидивов у больных с III стадией по системе ISS по сравнению с поздними рецидивами (53,8% против 26,9%, $p = 0,09$).

Достоверным фактором риска (табл. 2) раннего рецидива оказалась III стадия по ISS (отношение рисков — 0,516, $p = 0,043$). Выявлена положительная корреляция между достижением ПО после завершения трансплантационного этапа и развитием позднего иммунохимического рецидива.

За время наблюдения 60 больным (92,3%) была начата противорецидивная терапия. Среди них — все больные с ранним рецидивом (лечение начато в период от 5,6 до 10,1 мес.) и 90,3% больных с поздним рецидивом (лечение начато в период от 13,3 мес. до 105,5 мес.). Медиана времени до следующей линии терапии больных с ранним иммунохимическим рецидивом соста-

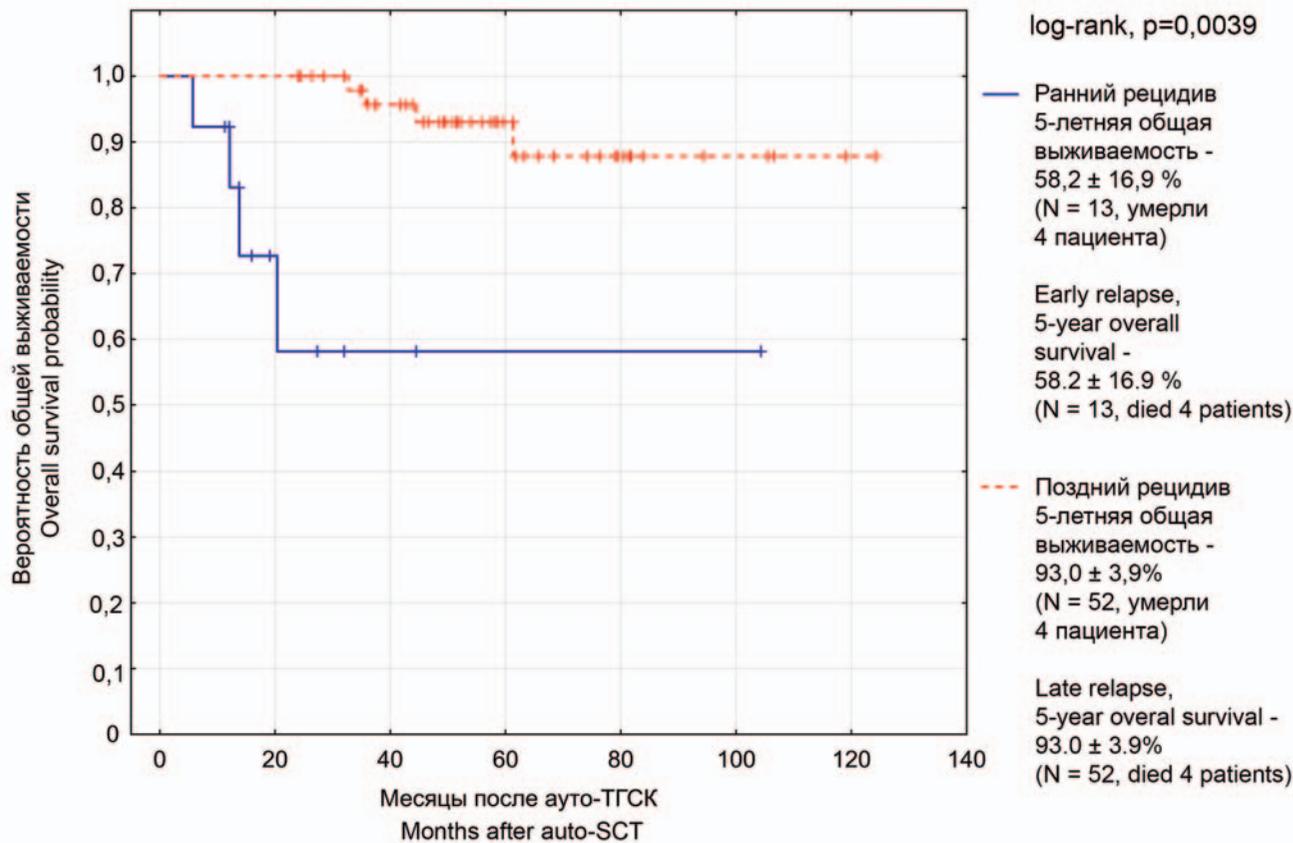


Рисунок 1. Вероятность общей выживаемости больных множественной миеломой в зависимости от сроков развития посттрансплантационного иммунохимического рецидива

Figure 1. Overall survival in multiple myeloma patients by posttransplant immunochemical relapse term

Таблица 1. Частота ранних и поздних рецидивов ММ после ауто-ТГСК в зависимости от клинических и лабораторных параметров
Table 1. Early and late post-auto-HSCT MM relapse rate by clinical and laboratory criteria

Параметр Parameter	Частота иммунохимического рецидива после ауто-ТГСК Post-auto-HSCT immunochemical relapse rate		Р-критерий P-value
	Ранний рецидив Early relapse (n = 13)	Поздний рецидив Late relapse (n = 52)	
Возраст, медиана (лет)/Age, median (years)	51,9	55,4	0,45
Мужчины/Men	6 (46,1%)	25 (48,1%)	0,91
Наличие костных плазмоцитом/Presence of bone plasmacytomas	11 (84,6%)	22 (42,3%)	0,01
Стадия по системе ISS/ISS stage			
I + II	6 (46,2%)	38 (73,1%)	0,11
III	7 (53,8%)	14 (26,9%)	0,09
Использование иммуномодулирующих препаратов в индукции ремиссии/ Use of immunomodulators in induction therapy	2 (15,4%)	4 (7,7%)	0,59
Противоопухолевый ответ после индукционной терапии/ Postinduction antitumour response			
ПО/CR	3 (23%)	18 (34,6%)	0,57
ОХЧО/VGPR	8 (61,5%)	30 (57,7%)	
ЧО/PR	2 (15,5%)	4 (7,7%)	
Тандемная ауто-ТГСК/Tandem auto-HSCT	5 (38,5%)	25 (48,1%)	0,76
Противоопухолевый ответ после трансплантационного этапа/ Posttransplant antitumour response			
ПО/CR	3 (23%)	29 (55,8%)	0,04
ОХЧО/VGPR	10 (77%)	23 (44,2%)	0,03
Поддерживающая терапия/Maintenance therapy			
Проводилась/Delivered	3 (23%)	24 (46,2%)	0,21

Примечание. ПО — полный ответ, ОХЧО — очень хороший частичный ответ, ЧО — частичный ответ.

Notes. CR — complete response, VGPR — very good partial response, PR — partial response.

вила 9,1 мес., а медиана времени больных с поздним иммунохимическим рецидивом — 39,9 мес. (рис. 2). Таким образом, у больных с поздним рецидивом позже возникала потребность в начале противоопухолевой терапии ($p = 0,0023$).

За 5 больными с поздним иммунохимическим рецидивом ММ в настоящее время продолжается наблюдение. У них в течение 10,1–44,8 мес. отмечался медленный рост секреции парапротеина. Ввиду отсутствия проявлений СРАВ терапия не проводилась. У 1 больной в дебюте заболевания при цитогенетическом исследовании клеток костного мозга была выявлена транслокация (4;14) (p16; q32), свидетельствующая о высоком цитогенетическом риске. После выполнения ауто-ТГСК у нее был достигнут ПО, который сохранялся в течение 29,2 мес. С момента развития иммунохимического рецидива больная наблюдается 19 мес. без терапии. В таблице 3 представлены результаты сопоставления сроков начала противоопухолевой терапии у больных с ранними и поздними рецидивами ММ.

При ранних посттрансплантационных рецидивах сроки начала терапии были в четыре раза короче, чем при поздних рецидивах. Особенно выраженные различия отмечены при сравнении сроков начала противорецидивной терапии при отсчете от даты выполнения ауто-ТГСК (табл. 3). При позднем иммунохимическом рецидиве медленный рост патологической секреции и отсроченное появление СРАВ-синдрома позволяли больным наблюдаться без терапии в течение $41,1 \pm 2,8$ мес. после выполнения ауто-ТГСК.

Установлена зависимость показателей времени до следующей линии терапии от глубины противоопухолевого ответа, достигнутого после ауто-ТГСК. У больных с ПО на +100-й день ауто-ТГСК не только в более поздние сроки развивался иммунохимический рецидив (24 мес. против 19,9 мес. для больных с ОХЧО, $p = 0,08$), но и достоверно более медленное увеличение концентрации парапротеина позволяет начинать противорецидивную терапию через 39,1 мес. по сравнению с 23,3 мес. для больных с ОХЧО ($p = 0,014$) (рис. 3).

Таблица 2. Многофакторный анализ зависимости сроков развития посттрансплантационного рецидива ММ от клинических и лабораторных параметров

Table 2. Multivariate analysis of posttransplant MM relapse term dependence on clinical and laboratory factors

Факторы Factors	ОР HR	95% ДИ 95% CI	P-критерий P-criterion	Форрест-график Forrest plot	
Наличие костных плазмоцитом в дебюте заболевания: да против нет <i>Bone plasmacytomas present: yes vs. no</i>	0,725	0,395–1,331	0,299		
III стадия по ISS против I + II стадия по ISS <i>III ISS stage versus I + II ISS stages</i>	0,516	0,271–0,980	0,043		
Число линий терапии на этапе индукции: 2 против 1 <i>Lines of therapy in induction: 2 vs. 1</i>	0,845	0,326–2,194	0,730		
Тандемная ауто-ТГСК против одиночная ауто-ТГСК <i>Tandem vs. single auto-HSCT</i>	1,364	0,748–2,485	0,311		
Противоопухолевый ответ после завершения трансплантационного этапа: ПО против ОХЧО <i>Post-auto-HSCT antitumour response: CR vs. VGPR</i>	1,726	0,939–3,171	0,079		
Поддерживающая терапия после ауто-ТГСК: да против нет <i>Post-auto-HSCT maintenance therapy: yes vs. none</i>	1,352	0,784–2,332	0,278		
			В пользу раннего иммунохимического рецидива <i>Supporting early immunochemical relapse</i>	В пользу позднего иммунохимического рецидива <i>Supporting late immunochemical relapse</i>	

Примечание. ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

Notes. HR — hazard ratio, CI — confidence interval.

Эффект противорецидивной терапии оценен у 10 больных с ранним и 43 больных с поздним рецидивом. Среди больных с ранним рецидивом противоопухолевый ответ достигнут в 6 (60%) случаях: 2 (20%) больных достигли ПО, 3 (30%) больных — ОХЧО, 1 (10%) больной — ЧО. Прогрессия заболевания на фоне противорецидивной терапии была у 4 больных. Среди больных с поздним рецидивом

противоопухолевый ответ достигнут в 23 (53,4%) случаях: 6 (14%) больных достигли ПО, 8 (19%) больных — ОХЧО, 9 (21%) больных — ЧО. Стабилизация заболевания на фоне противоопухолевой терапии констатирована у 2 больных, прогрессия — у 17 больных. За время наблюдения умерло 8 больных: 4 (30,7%) больных с ранним и 4 (7,7%) больных с поздним рецидивом.

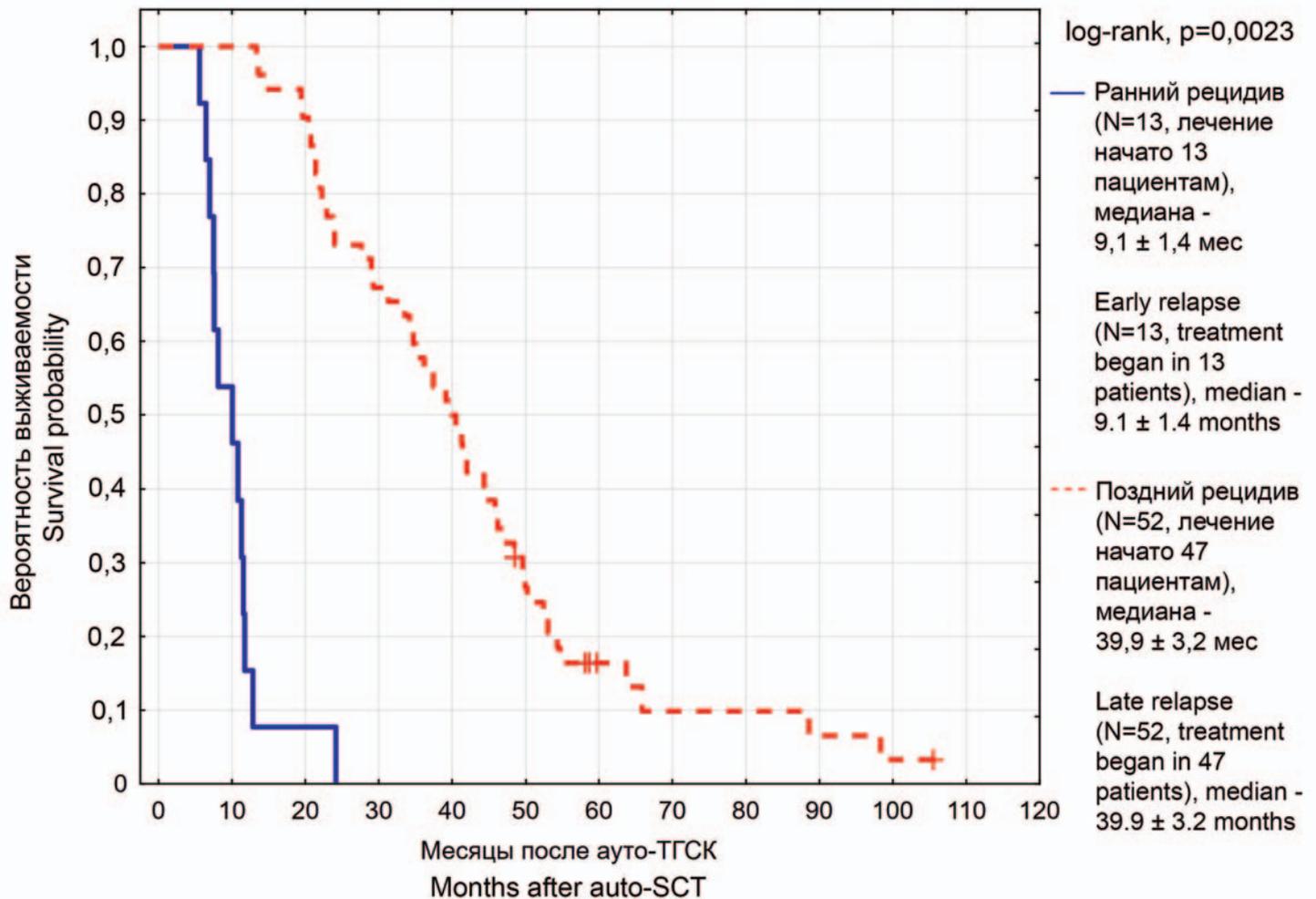


Рисунок 2. Время до следующей линии терапии больных множественной миеломой в зависимости от сроков посттрансплантационного иммунохимического рецидива
Figure 2. Time to next-line therapy in multiple myeloma patients by posttransplant immunochemical relapse term

Таблица 3. Длительность наблюдения в рецидиве без терапии в зависимости от сроков развития рецидива ММ после ауто-ТГСК.
Table 3. Periods of no-therapy follow-up by terms of post-auto-HSCT MM relapse

Сроки развития рецидива Relapse term	Время до начала лечения в зависимости от сроков развития посттрансплантационного рецидива ММ (мес.) Time to therapy by posttransplant MM relapse term, months	
	Время от регистрации иммунохимического рецидива до начала противорецидивной терапии Period from immunochemical relapse onset to anti-relapse therapy M±m	Время от ауто-ТГСК до начала противорецидивной терапии Period from auto-HSCT to anti-relapse therapy M±m
Ранний Early	2,4 ± 1,1	10,4 ± 1,4
Поздний Late	9,7 ± 1,5	41,1 ± 2,8
Р-критерий P-criterion	0,000195	0,000001

Обсуждение

В клинических исследованиях установлено, что ответ на противоопухолевую терапию является важным прогностическим фактором течения ММ [10, 17–19]. Достижение ПО после завершения индукционного этапа терапии рассматривается как благоприятный фактор прогноза [20]. Пятилетняя ОВ больных

с ПО статистически значимо выше у больных, достигших ОХЧО и ЧО. Кроме того, выживаемость в случае достижения ОХЧО в индукции выше, чем при достижении ОХЧО после ауто-ТГСК [18, 19].

А. Сагаух и соавт. [21] показали, что достижение МОБ-негативного ПО способствует восстановлению

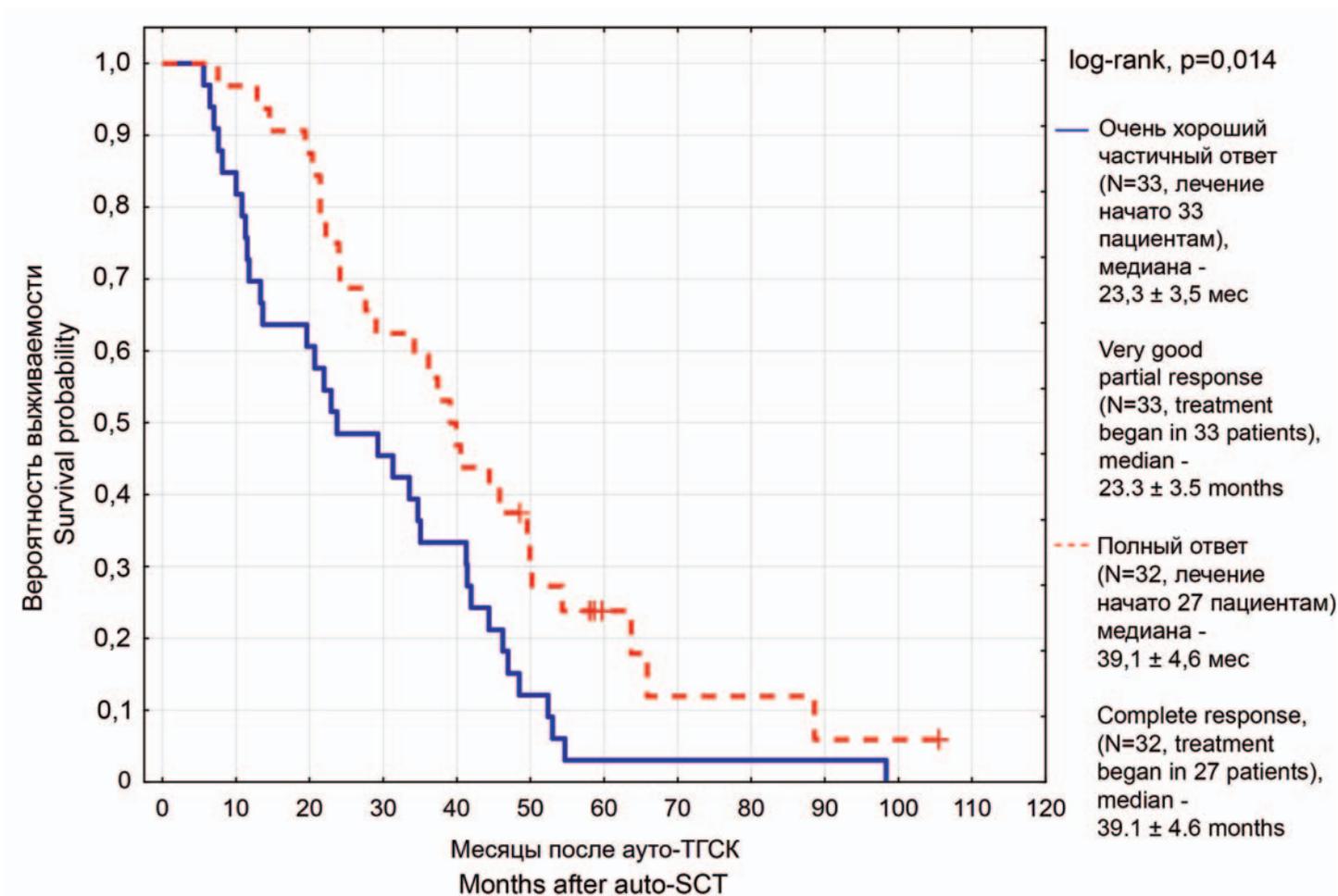


Рисунок 3. Время до следующей линии терапии больных ММ в зависимости от противоопухолевого ответа на +100-й день ауто-ТГСК
Figure 3. Time to next-line therapy in multiple myeloma patients by antitumour response on day +100 of auto-HSCT

популяции нормальных плазматических клеток, которые занимают костномозговые ниши, ранее заполненные клетками опухолевого клона. Была высказана гипотеза, что при МОБ-позитивности после ауто-ТГСК генетические аномалии присутствуют не только в плазматических клетках, но и в клетках костномозгового микроокружения, которое способствует выживанию опухолевого клона, а не нормальных плазматических клеток.

Описан феномен, когда у части больных после ауто-ТГСК, не достигших ПО на +100-й день ауто-ТГСК и не получавших поддерживающую терапию, при дальнейшем наблюдении концентрация М-градиента в сыворотке крови продолжала уменьшаться. При этом минимальные значения парапротеина отмечались на +9 месяце после ауто-ТГСК, а на +1 год после ауто-ТГСК 67% больных достигли более глубокого ответа, чем на +100-й день [22]. В описанной когорте больных рецидив также развивается позже и медленнее. Авторы объясняют выявленный феномен тем, что длительное уменьшение количества парапротеина связано с более «зрелой» популяцией плазматических клеток, малопродливающих и, следовательно, менее чувствительных к алкилирующим препаратам. Нельзя исключить, что такой клон плазматических клеток

без возобновления может самопроизвольно регрессировать без лечения.

В нашем наблюдении у 2 больных на +100-й день после ауто-ТГСК был подтвержден ОХЧО, а через 1 год после выполнения ауто-ТГСК у них был констатирован ПО. Поддерживающая терапия не проводилась. Впоследствии у этих больных развился поздний индолентный рецидив через 33,4 и 22,4 мес. после ауто-ТГСК.

F. van Rhee и соавт. [23] отметили, что, напротив, быстрый ответ на индукционную терапию (достижение ОХЧО после 2 курсов) является прогностически неблагоприятным фактором. Авторы высказали мнение, что больные с быстрым глубоким ответом на индукционную химиотерапию имели в качестве субстрата опухоли менее дифференцированные плазматические клетки с высоким пролиферативным индексом. Несмотря на высокую чувствительность недифференцированных клеток к алкилирующим агентам, в данной группе больных чаще развивались ранние рецидивы и отмечена более низкая выживаемость.

Неблагоприятным фактором течения ММ является наличие плазмцитом в дебюте заболевания. По данным М.В. Фирсовой [24], сроки наступления рецидива ММ у больных с наличием костных и экстрем-

дуллярных плазмоцитом и без плазмоцитом в дебюте заболевания различались — 8 и 14 мес. соответственно. При этом 4-летняя ОВ больных с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами была меньше, чем у больных без плазмоцитом в дебюте ММ (38% против 92%, $p = 0,009$). У больных с костными плазмоцитомами рецидивы ММ не были резистентными, а 4-летняя ОВ больных с костными плазмоцитомами была больше в сравнении с показателями выживаемости больных с экстрамедуллярными плазмоцитомами (80% против 18%, $p = 0,0001$). Предположено, что ауто-ТГСК позволяет улучшить прогноз у больных с костными плазмоцитомами [25].

Несмотря на значительное увеличение частоты достижения глубоких ответов, улучшение показателей ОВ больных ММ в результате внедрения в клиническую практику новых препаратов и выполнения консолидации мелфаланом в высоких дозах ранние рецидивы ММ остаются значимой проблемой в клинической практике. В 12-летнем наблюдении S. K. Kumar и соавт. [26] за больными ММ после ауто-ТГСК было отмечено, что частота развития рецидивов в первые 2 посттрансплантационных года остается стабильной в пределах 35–38%, несмотря на то что в последние годы наблюдения доля больных с III стадией по ISS значительно уменьшилась. В качестве причины авторы рассматривали трансформацию опухолевого клона на фоне лечения и изменение его чувствительности к химиопрепаратам. Предполагалось, что внутриопухолевая гетерогенность, а именно сосуществование субклонов, отличающихся лекарственной устойчивостью, является возможной причиной неизлечимости ММ. Этот феномен был доказан с помощью полногеномного секвенирования опухолевых клеток на различных стадиях заболевания: минимальные изменения генома обнаруживались на самых ранних стадиях, а наиболее тяжелые генетические дефекты отмечались в образцах при симптоматической ММ. В частности, геном опухолевых клеток при МГНЗ значительно отличался от генома плазматических клеток при симптоматической ММ, чей профиль почти не отличался от генома плазматических клеток при «тлеющей» ММ. Высказано предположение, что на ранних стадиях плазматические клетки взаимодействуют с микроокружением, приспособлявая его к собственным потребностям. Показано, что на всех стадиях заболевания опухолевые клоны развиваются не линейно, как предполагалось, а соревнуются в услови-

ях ограниченных ресурсов. Кроме того, и прогрессия заболевания связана не с одним доминирующим клоном, а с несколькими клонами [27, 28]. В результате лечения по схемам, включающим 2–3 препарата, наблюдается уменьшение количества доминирующих субклонов с каждым последующим рецидивом [29]. В. Varlogie и соавт. указали, что согласно теории эволюции Дарвина, происходит селекция наиболее приспособленного клона под влиянием движущих сил эволюции, а именно — под воздействием лекарственных препаратов с разными точками приложения. В дальнейшем быстрая экспансия доминантного клона, вероятно, вызывает агрессивный, бурно протекающий рецидив [30].

В некоторых публикациях показано, что введение мелфалана в высоких дозах вызывает в организме развитие «цитокинового шторма»: на +7-й день ауто-ТГСК зафиксировано значительное увеличение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 5, 6, 8, 15, фактор роста эндотелия сосудов и фактор, активирующий В-клетки [21]. Все эти цитокины являются «ростовыми факторами» для плазматических клеток и могут способствовать выживанию даже неизмеряемо малого клона [31]. Но «цитокиновый шторм» способен запустить и значительный противоопухолевый ответ: в экспериментальной модели на мышах показана активация Т-зависимого иммунного контроля ММ, отчасти за счет присутствующих в лейкоконцентрате Т-клеток памяти, отчасти — за счет наивных Т-клеток после ауто-ТГСК. Нарушить иммунный контроль над опухолью после ауто-ТГСК может реконституция популяции Th17, секретирующей интерлейкин 17 А — один из «ростовых факторов» ММ, и подавляющей секрецию интерферона- γ , что в дальнейшем приводит к истощению Т-клеточного звена иммунитета и уходу опухоли из-под иммунного контроля [32]. Большие дозы мелфалана могут как способствовать выживанию плазматических клеток, так и индуцировать иммунный противоопухолевый ответ.

Таким образом, ауто-ТГСК является эффективным методом лечения ММ, позволяющим добиться длительного контроля над заболеванием. Значимым прогностическим фактором является ответ на +100-й день ауто-ТГСК. У больных, достигших ПО, рецидив развивается позже и протекает подобно МГНЗ. Течение рецидива ММ вероятно обусловлено свойствами остаточного клона плазматических клеток.

Литература

1. Turesson I., Velez R., Kristinsson S.Y., Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: A population-based study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 830–834. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4177.
2. Bladé J., Samson D., Reece D., et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy

References

1. Turesson I., Velez R., Kristinsson S.Y., Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: A population-based study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 830–834. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4177.
2. Bladé J., Samson D., Reece D., et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy

- and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1998; 102(5): 1115–1123. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00930.x.
3. Barlogie B., Tricot G.J., van Rhee F., et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006; 135(2): 158–164. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06271.x.
4. Cavo M., Beksac M., Dimopoulos M.A., et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood.* 2016; 128(22): 673–673. DOI: 10.1182/blood.v128.22.673.673.
5. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T., et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. *Leukemia.* 2017; 31(8): 1727–1734. DOI: 10.1038/leu.2016.381.
6. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T., et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(16): 1617–1629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7.
7. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376(14): 1311–1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.
8. Cavo M., Salwender H., Rosiñol L., et al. Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: An integrated analysis of patient-level data from phase european III studies. *Blood.* 2013; 122(21): 767–767. DOI: 10.1182/blood.v122.21.767.767.
9. Attal M., Harousseau J.-L., Facon T., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349(26): 2495–2502. DOI: 10.1056/nejmoa032290.
10. Martinez-Lopez J., Blade J., Mateos M.V., et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 118(3): 529–534. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332320.
11. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Фирсова М.В. и др. Долгосрочные результаты ауто-ТГСК при множественной миеломе (одноцентровое исследование). *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(Прил. 1): 38–39.
12. Alegre A., Granda A., Martínez-Chamorro C., et al. Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica.* 2002; 87(6): 609–614.
13. Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B., et al. Depth of response in multiple myeloma: A pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2900–2910. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2517.
14. Nishimura K.K., Barlogie B., van Rhee F., et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020; 4(2): 422–431. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000524.
15. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412–3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
16. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e328–e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
17. Paquin A., Visram A., Kumar S.K., et al. Characteristics of exceptional responders to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020; 10(8): 87. DOI: 10.1038/s41408-020-00353-8.
18. Landgren O., Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med.* 2017; 281(4): 365–382. DOI: 10.1111/joim.12590.
- and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1998; 102(5): 1115–1123. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00930.x.
3. Barlogie B., Tricot G.J., van Rhee F., et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006; 135(2): 158–164. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06271.x.
4. Cavo M., Beksac M., Dimopoulos M.A., et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood.* 2016; 128(22): 673–673. DOI: 10.1182/blood.v128.22.673.673.
5. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T., et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. *Leukemia.* 2017; 31(8): 1727–1734. DOI: 10.1038/leu.2016.381.
6. Gay F., Oliva S., Petrucci M.T., et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(16): 1617–1629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7.
7. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C., et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376(14): 1311–1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.
8. Cavo M., Salwender H., Rosiñol L., et al. Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: An integrated analysis of patient-level data from phase european III studies. *Blood.* 2013; 122(21): 767–767. DOI: 10.1182/blood.v122.21.767.767.
9. Attal M., Harousseau J.-L., Facon T., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349(26): 2495–2502. DOI: 10.1056/nejmoa032290.
10. Martinez-Lopez J., Blade J., Mateos M.V., et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 118(3): 529–534. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332320.
11. Mendeleeva L.P., Solovyev M.V., Firsova M.V., et al. Long-term results of auto-HSCT in multiple myeloma (results of one-center study). *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2020; 65(S1): 38–39. (In Russian).
12. Alegre A., Granda A., Martínez-Chamorro C., et al. Different patterns of relapse after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Clinical results of 280 cases from the Spanish Registry. *Haematologica.* 2002; 87(6): 609–614.
13. Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B., et al. Depth of response in multiple myeloma: A pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2900–2910. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2517.
14. Nishimura K.K., Barlogie B., van Rhee F., et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020; 4(2): 422–431. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000524.
15. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412–3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
16. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e328–e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
17. Paquin A., Visram A., Kumar S.K., et al. Characteristics of exceptional responders to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020; 10(8): 87. DOI: 10.1038/s41408-020-00353-8.
18. Landgren O., Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med.* 2017; 281(4): 365–382. DOI: 10.1111/joim.12590.

19. Lonial S., Anderson K.C. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(2): 258–268. DOI: 10.1038/leu.2013.220.
20. Kim J.S., Kim K., Cheong J.W., et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(4): 463–470. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.
21. Caraux A., Vincent L., Bouhya S., et al. Residual malignant and normal plasma cells shortly after high dose melphalan and stem cell transplantation. Highlight of a putative therapeutic window in Multiple Myeloma? *Oncotarget*. 2012; 3(11): 1335–1347. DOI: 10.18632/oncotarget.650.
22. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Dispenzieri A., et al. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2013; 122(10): 1746–1749. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492678.
23. van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K., et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*. 2007; 110(3): 827–832. DOI: 10.1182/blood-2007-01-067728.
24. Фирсова М.В. Клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-биологические особенности опухолевого субстрата у пациентов с множественной миеломой, протекающей с плазмоцитомой. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. М.; 2017: 32 с.
25. Varettoni M., Corso A., Pica G., et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010; 21(2): 325–330. DOI: 10.1093/annonc/mdp329.
26. Kumar S.K., Dispenzieri A., Fraser R., et al. Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia*. 2018; 32(4): 986–995. DOI: 10.1038/leu.2017.331.
27. Melchor L., Brioli A., Wardell C.P., et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(8): 1705–1715. DOI: 10.1038/leu.2014.13.
28. Walker B.A., Wardell C.P., Melchor L., et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia*. 2014; 28(2): 384–390. DOI: 10.1038/leu.2013.199.
29. Keats J.J., Chesi M., Egan J.B., et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120(5): 1067–1076. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405985.
30. Barlogie B., Mitchell A., van Rhee F., et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014; 124(20): 3043–3051. DOI: 10.1182/blood-2014-07-552059.
31. Musolino C., Allegra A., Innao V., et al. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: The role of cytokines in multiple myeloma. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
32. Vuckovic S., Minnie S.A., Smith D., et al. Bone marrow transplantation generates T cell-dependent control of myeloma in mice. *J Clin Invest*. 2019; 129(1): 106–121. DOI: 10.1172/JCI98888.
19. Lonial S., Anderson K.C. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(2): 258–268. DOI: 10.1038/leu.2013.220.
20. Kim J.S., Kim K., Cheong J.W., et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(4): 463–470. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.512.
21. Caraux A., Vincent L., Bouhya S., et al. Residual malignant and normal plasma cells shortly after high dose melphalan and stem cell transplantation. Highlight of a putative therapeutic window in Multiple Myeloma? *Oncotarget*. 2012; 3(11): 1335–1347. DOI: 10.18632/oncotarget.650.
22. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Dispenzieri A., et al. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2013; 122(10): 1746–1749. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492678.
23. van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K., et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*. 2007; 110(3): 827–832. DOI: 10.1182/blood-2007-01-067728.
24. Firsova M.V. Clinical and morphological properties and genetic character of tumour substrate in multiple myeloma with plasmacytoma. Abstract of the dissertation thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2017: 32 p. (In Russian)
25. Varettoni M., Corso A., Pica G., et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010; 21(2): 325–330. DOI: 10.1093/annonc/mdp329.
26. Kumar S.K., Dispenzieri A., Fraser R., et al. Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia*. 2018; 32(4): 986–995. DOI: 10.1038/leu.2017.331.
27. Melchor L., Brioli A., Wardell C.P., et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(8): 1705–1715. DOI: 10.1038/leu.2014.13.
28. Walker B.A., Wardell C.P., Melchor L., et al. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. *Leukemia*. 2014; 28(2): 384–390. DOI: 10.1038/leu.2013.199.
29. Keats J.J., Chesi M., Egan J.B., et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 120(5): 1067–1076. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405985.
30. Barlogie B., Mitchell A., van Rhee F., et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014; 124(20): 3043–3051. DOI: 10.1182/blood-2014-07-552059.
31. Musolino C., Allegra A., Innao V., et al. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: The role of cytokines in multiple myeloma. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
32. Vuckovic S., Minnie S.A., Smith D., et al. Bone marrow transplantation generates T cell-dependent control of myeloma in mice. *J Clin Invest*. 2019; 129(1): 106–121. DOI: 10.1172/JCI98888.

Информация об авторах

Мамаева Елизавета Андреевна*, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mamaeva.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6350-2847>

Менделеева Лариса Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Соловьев Максим Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Фирсова Майя Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: firs-maia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Крайzman Алина Алексеевна, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kraizman.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1934-8800>

Арутюнян Нонна Кареновна, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: arutyunyan.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0244>

Абакумова Александра Вячеславовна, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abalks@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1035-8762>

Старцев Антон Антонович, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: startsev.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>

Information about the authors

Elizaveta A. Mamaeva*, Postgraduate Student, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: mamaeva.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6350-2847>

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Science and Education Office, National Research Center for Hematology,
e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Maxim V. Solovyev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Maiia V. Firsova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: firs-maia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Alina A. Kraizman, Physician (haematology), Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: kraizman.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1934-8800>

Nonna K. Arutyunyan, Physician (haematology), Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: arutyunyan.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0244>

Aleksandra V. Abakumova, Postgraduate Student, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: abalks@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1035-8762>

Anton A. Startsev, Postgraduate Student, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: startsev.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>

Макунина Элеонора Анатольевна, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: candy-be@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>

Кондратьева Юлия Алексеевна, аспирант отделения интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: jul.kondrateva44@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9274-8029>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzmina.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

***Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.09.2020

Принята в печать: 21.06.2021

Eleonora A. Makunina, Postgraduate Student, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: candy-be@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6736-064X>

Yulia A. Kondratieva, Postgraduate Student, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Research Center for Hematology,
e-mail: jul.kondrateva44@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9274-8029>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzmina.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

***Corresponding author**

Received 17.09.2020

Accepted 21.06.2021