

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2024-3-13-26-29>

УДК 614.8.027.1-071-084

МРНТИ 76.29.49; 76.29.33

Краткое сообщение

Проведение повторных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

Тасхынғали Н.К.¹, Айнабай А.М.²

¹ Резидент-гематолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.
E-mail: tasqyngali@gmail.com

² Врач-гематолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан.
E-mail: ainabai@mail.ru

Резюме

Проведение трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток является стандартной передовой терапией множественной миеломы. Проведение повторной трансплантации после рецидива множественной миеломы представляет собой терапевтическую дилемму для врачей.

Целью данного исследования является оценка эффективности и целесообразности проведения повторных аутологичных трансплантаций и гаплоидентичных/аллогенных трансплантаций у пациентов с множественной миеломой.

Методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных, перенесших трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с множественной миеломой на базе Национального научного онкологического центра с 2010 года по 05.2024 год.

Результаты. Всего 4-м пациентам были реализованы повторные трансплантации: 2 - повторных аутологичных, 1 - повторная аллогенная и 1 - повторная гаплоидентичная. Исследование показало, что проведение повторных аутологичных трансплантаций является эффективным методом при лечении рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы.

Выводы. Повторная трансплантация хорошо переносится, время приживления после второй трансплантации такое же, как и при первичной трансплантации. Повторная аутологичная трансплантация является наиболее предпочтительной, чем аллогенная, ввиду большей эффективности. Аллогенная трансплантация в качестве терапии спасения дает плохие результаты. В виду чего данная опция требует дальнейшего изучения учитывая расширяющийся набор новых терапевтических средств.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная трансплантация, повторная трансплантация, лечение.

Corresponding author: Taskhyngali Nazgul, resident hematologist, National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan.

Postal code: Z05K4F3

Address: Kazakhstan, Astana, Kerey Zhanibek khandar str., 3

Tel.: +77025378598

E-mail: tasqyngali@gmail.com

Oncology.kz 2024; 3 (13): 26-29

Received: 01-09-2024

Accepted: 24-09-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартной передовой терапией множественной миеломы (ММ) [1,2]. Несмотря на появление новых препаратов, которые улучшают выживаемость, трансплантация аутологичных стволовых клеток по-прежнему

остается основой в терапии ММ. Последние данные рандомизированных исследований показывают эффективность повторной аутоТГСК после рецидива [3].

Цель исследования: оценить эффективность и целесообразность проведения повторных аутологичных ТГСК и гаплоидентичных/аллогенных ТГСК у пациентов с ММ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 4 больных, перенесших повторных ТГСК с ММ на базе ТОО «Национального научного онкологического центра» с 2010 года по 05.2024 год.

Характеристика больных представлена в Таблице 1. Средний возраст составил 48 лет (39-56 лет). Средняя продолжительность длительности заболевания – 6 лет (3-9 лет). Согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения и социального развития

Республики Казахстан «Множественная миелома» от 9 июля 2015 года [4] №6 были проведены курсы химиотерапии по схемам: VCD, VD, VTD, VDT-PACE, также проведение аутоТГСК является терапевтической опцией и стандартом лечения ММ. Средняя продолжительность длительности ответа после первой аутоТГСК - 27,5 месяцев (3-48 месяцев).

Таблица 1 - Характеристика пациентов, прошедших повторную аутоТГСК

№	Диагноз	Возраст	Длительность заболевания.	Пред линии, курсы	Ауто ТГСК	Ответ / под-держ.	Лечение прогр.	Повторная ТГСК	Результат
1	ММ с секретией IgGκ. IB ст. по DS. По ISS II ст.	56	9	VCD-4	20.11.2015	47 мес / -	VCD-2	Ауто 08.06.2020 г.	Жив, в ответе
2	ММ с секретией IgG/лямбда. IA стадия по DS	56	7	VD-5	28.04.2017	48 мес / Thal	VCD-5	Ауто 18.04.2022г	Жив, в ответе
3	ММ с секретией IgGκ, IА ст по DS PLUS.	42	5	VCD-4	22.03.2014	12 мес / -	VTD-7	Алло 24.12.15г	Ответ длился 16 мес
4	Плазмобластный лейкоз	39	3	VTD-4, VDT-	20.10.2020	3 мес / -	-	Гапло 13.04.2021	Ответ длился 14 мес

Затем, при прогрессии заболевания были реализованы курсы химиотерапии (ХТ): VCD VTD. После получения положительного ответа проведены повторные ТГСК: 2 - повторных аутоТГСК, 1 - повторная

аллоТГСК и 1 - повторная гаплоТГСК (Рисунок 1). Интервал между 1-й и 2-й трансплантацией в среднем составил 35 мес. (7-60 мес.).

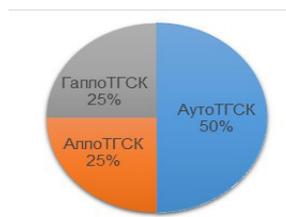


Рисунок 1 - Виды повторных ТГСК после аутоТГСК

Результаты

В Национальном научном онкологическом центре 2-м пациентам проведена аутоТГСК, данные

представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Данные пациентов прошедших повторную аутоТГСК

Характеристики	Пациент №1	Пациент №2	Среднее
Пол	м	м	М
Возраст, лет	47	49	48
Сохранение ответа после 1 аутоТГСК, мес	47	48	47,5
Интервал между первой и второй трансплантациями, мес	56	60	58
Длительность ответа после 2 аутоТГСК, мес	43 и по сей день	21 и по сей день	32
Статус	жив, в ответе	жив, в ответе	100%

Средняя длительность сохранения ответа после первой аутоТГСК составила 47,5 мес. После повторной аутоТГСК из осложнений отмечались

сепсис (возбудитель Staphylococcus epidermidis MRSE, Ochrobactrum anthropi) и мукозит 1-2 степени. Оба пациента сейчас находятся в ответе.

Таблица 3 - Данные пациентов прошедших повторную алло/гаплогТГСК

Характеристики	Пациент №1	Пациент №2	Среднее
Пол	ж	м	
Возраст, лет	37	36	36.5
Вид ТГСК	АллоТГСК	ГаплогТГСК	
Сохранение ответа после 1 аутоТГСК, мес	12	3	7.5
Интервал между первой и второй трансплантациями, мес	20	7	13.5
Продолжительность ответа после повторной ТГСК, мес	16	14	15
Продолжительность жизни после повторной ТГСК, мес	47	23	35
Продолжительность жизни после постановки диагноза, мес	72	36	54

В клинике одному больному с ММ проведена аллоТГСК, больному плазмобластной лимфомой – гаплогТГСК.

Обоим пациентам повторная трансплантация проводилась в качестве терапии спасения. Как видно из таблицы 3, продолжительность ответа была короткая, в среднем составила 15 месяцев. Оба пациента умерли. При проведении аллоТГСК отмечались осложнения: ОНМК

Обсуждение

Проведение повторных аутологичных трансплантаций ТГСК является эффективным методом при лечении рефрактерной/рецидивирующей ММ. Оба пациента после повторного аутоТГСК сохраняют ответ спустя 32 месяцев и находятся в ответе по сей день [5].

Повторная аутоТГСК. По рекомендациям Management of Multiple Myeloma and Related Disorders (mSMART) пациентам с рецидивом после аутоТГСК необходимо рассмотреть вопрос о проведении повторной АутоТГСК, если ответ сохранялся >18 месяцев без поддержки [6].

Согласно исследованию Derek Galligan et al. [7], опыт применения повторной аутоТГСК при ММ показывает, что она имеет низкий процент смертности, связанной с трансплантацией и эффективна со средней выживаемостью >4,5 лет, хотя и с более короткой беспрогрессивной выживаемостью (ВБП), чем после 1-ой аутоТГСК. Они провели исследование 50 пациентов (10 из группы высокого риска). Средний возраст составил 61 год (45–74 года). Среднее время между 1-й и 2-й аутоТГСК составило 5,5 лет (1,1–15,2). Медиана общая выживаемость (ОВ) после повторной аутоТГСК составила 4,68 года, а медиана ВБП — 1,72 года. Смертность, связанная с трансплантацией, наблюдалась у 1 пациента (2%).

Повторная аллоТГСК и гаплогТГСК. Согласно исследованию Schmidt W. M. et al. аллоТГСК в качестве

Выводы

Повторная трансплантация хорошо переносится, время приживления после второй трансплантации такое же, как и при первой трансплантации.

Как показывает мировой опыт и опыт в пределах Национального научного онкологического центра, проведение аллогенной и гаплогидентичной трансплантации у пациентов с ММ представляет собой терапевтическую дилемму для врачей, занимающихся миеломой.

К сожалению, лечебный потенциал аллоТГСК ограничивается плохой ОВ, плохой ВБП и высокими показателями смертности, связанной с трансплантацией, которые превышали показатель «излечения» среди

по ишемическому типу, острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) желудочно-кишечного тракта, полинейропатия токсического генеза (лекарственная), сенсорная форма. При проведении гаплогТГСК отмечались осложнения: сепсис (возбудитель *Klebsiella pneumoniae*), острая РТПХ кожи.

терапии спасения дает плохие результаты [8]. Ввиду чего, данная опция требует дальнейшего изучения учитывая расширяющийся набор анти-CD38 моноклональных антител, биспецифических активаторов Т-клеток BiTE и других новых терапевтических средств. Исследователи ожидают лучших общих результатов и переносимости этих препаратов по сравнению с аллоТГСК и, если они доступны, предпочли бы их аллоТГСК. По результатам ретроспективного исследования имеется информация о 85 пациентах с ММ, перенесшим аллоТГСК в период с 2000 по 2022 гг. [8]. Исходные характеристики пациентов: средний возраст на момент аллоТГСК составил 51,2 года, а медиана времени от диагноза ММ до аллоТГСК составила 2,7 года. Медиана выживаемости для всей когорты составила 1,7 года. 3-летняя ОВ составила 37,9%, 5-летняя ОВ - 22,2% и 10-летняя ОВ - 16,8%. Медиана ВБП в этой когорте составила 0,71 года. 3-летняя ВБП составила 22,0%, 5-летняя ВБП — 15,1% и 10-летняя ВБП — 10,4%. На момент анализа данных в мае 2022 г. 18 пациентов (21,2%) были живы.

Полезь от аллоТГСК может быть чрезвычайно высокой (потенциальное излечение), но риск еще выше (что подтверждается нашими наблюдениями), ввиду высокой частоты возникновения осложнений, связанных с трансплантацией, которые могут привести к летальному исходу (сепсис, РТПХ, полинейропатия, ОНМК).

остальных наблюдаемых пациентов.

Обоим пациентам повторная трансплантация проводилась в качестве терапии спасения. Продолжительность ответа была короткая, в среднем составила 15 месяцев.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Т.Н.К. – разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; А.А.М. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Литература

1. Yadav N, Mirgh S.P, Aggarwal M, Agrawal N. Second stem cell transplantation for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma after first autologous stem cell transplant: A 15-year retrospective institutional analysis // *Indian J Cancer*. 2023; 60(3): 316-324. [[Crossref](#)]
2. Jimenez-Zepeda V.H, Mikhael J, Winter A, Franke N. et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma// *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(5): 773-779. [[Crossref](#)]
3. Freytes C.O, Vesole D.H, LeRademacher J, Zhong X. et al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation// *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(3): 416-21. [[Crossref](#)]
4. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования. Клинический протокол РК №179 от 09 февраля 2023 года. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/>
5. Mnojestvennaya mieloma i zlokachestvennye plazmokletochnie novoobrazovaniya (Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms.) [in Russian]. Klinicheskij protokol RK №179 ot 09 fevralya 2023 goda. Rezhim dostupa:<https://diseases.medelement.com/disease/>
6. NCCN Guidelines, 2023. Multiple Myeloma. Website. [Cited 23 Dec 2022]. Available from URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>
7. mSMART. Treatment Guidelines: Multiple Myeloma, 2024. Website. [Cited 23 Dec 2022]. Available from URL: <https://www.msmaart.org/mm-treatment-guidelines>
8. Galligan D, Williamson S, Myers J, Silbermann R, Medvedova E, et al. Second Autologous Stem Cell Transplant as Salvage in Multiple Myeloma–The Oregon Health and Science University Experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2022; 22(2): 105-112. [[Crossref](#)]
9. Schmidt W. M., Perera N. D., Buadi F. K., Hayman S. R., et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant in multiple myeloma. *Blood cancer journal*, 2023; 13(1): 126. [[Crossref](#)]

Миеломды ауру кезінде гемопоэтикалық дің жасушаларының қайта трансплантациясы

Тасхынғали Н.К.¹, Айнабай А.М.²

¹ Резидент-гематолог, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: tasqyngali@gmail.com

² Дәрігер-гематолог, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: aainabai@mail.ru

Түйіндеме

Аутологиялық гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялау миеломды ауру үшін стандартты терапия болып табылады. Миеломды ауруының рецидивінен кейін қайта трансплантациялау дәрігерлер үшін емдік дилемма болып табылады.

Бұл зерттеудің мақсаты миеломды ауруы бар науқастарда қайта аутологиялық трансплантациялардың және гаплоидентті/аллогенді трансплантациялардың тиімділігі мен орындылығын бағалау болып табылады.

Әдістері. Ұлттық ғылыми онкология орталығында 2010 жылдан 05.2024 жылға дейін миеломды аурумен гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациясын өткен науқастардың медициналық құжаттарына ретроспективті талдау жасалды.

Нәтижесі. Барлығы 4 пациентке қайта трансплантация жасалды, оның ішінде: 2 - қайта аутологиялық, 1 - қайта аллогендік және 1 - қайта гаплоиденттік. Зерттеу қайта аутологиялық трансплантациясы рефрактерлі/рецидивтік миеломды аурудың емдеуінде тиімді әдіс екенін көрсетті. Қайта трансплантациялау жақсы төзімді, екінші трансплантациядан кейінгі егу уақыты бірінші трансплантациямен бірдей болып табылады.

Қорытынды. Қайта аутологиялық трансплантация тиімділігі жоғары болғандықтан аллогенді трансплантацияға қарағанда ең қолайлы болып табылады. Аллогендік трансплантация құтқару терапиясы ретінде нашар нәтиже береді. Осыны ескере отырып бұл опция жаңа терапевтік құралдардың қосымша зерттеуді қажет етеді.

Түйін сөздер: миеломды ауру, гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялау, аутологиялық трансплантация, қайта трансплантация, емдеу.

Second hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma

Nazgul Taskhyngali¹, Ayagul Ainabay²

¹ Resident hematologist, National research oncology center, Astana, Kazakhstan. E-mail: tasqyngali@gmail.com

² Hematologist, National research oncology center, Astana, Kazakhstan. E-mail: aainabai@mail.ru

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a standard frontline therapy for multiple myeloma. Performing a second transplant after a relapse of multiple myeloma presents a therapeutic dilemma for doctors.

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness and feasibility of repeated autologous transplants and haploidentical/allogeneic transplants in patients with multiple myeloma.

Methods. A retrospective analysis of the medical histories of patients who underwent transplantation of autologous hematopoietic stem cells with multiple myeloma at the National Cancer Research Center from 2010 to 05.2024 was carried out.

Results. A total of 4 patients underwent second transplantations: 2 - second autologous, 1 - second allogeneic and 1 - second haploidentical. The study showed that second autologous transplants are an effective method in the treatment of refractory/recurrent multiple myeloma.

Conclusions. Second transplantation is well tolerated, the healing time after the second transplant is the same as during the first transplant. Second autologous transplantation is preferable to allogeneic transplantation due to its greater effectiveness. Allogeneic transplantation as a rescue therapy gives poor results. Therefore, this option requires further study, given the expanding range of new therapeutic agents.

Key words: multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation, autologous transplantation, second transplantation, treatment.