

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-12-22>

Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с POEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные

А.В. Попова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, А.А. Старцев,
Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва,
Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анастасия Валерьевна Попова nastya199popova@mail.ru

Введение. POEMS-синдром – редкое лимфопролиферативное заболевание, сопровождаемое прогрессирующей полинейропатией, являющейся ведущей причиной ухудшения качества жизни и смерти больных. У молодых пациентов с сохранным соматическим статусом рассматривается включение в программную терапию аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для достижения длительного глубокого гематологического ответа и предотвращения инвалидизации. Данные крупных исследований об эффективности ауто-ТГСК в терапии таких больных отсутствуют. Отдаленные результаты наблюдений за пациентами, получившими ауто-ТГСК в качестве консолидирующего этапа терапии, позволяют улучшить представление об эффективности включения высокодозного химиотерапевтического воздействия в программное лечение.

Цель исследования – оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении пациентов с POEMS-синдромом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты 687 пациентов с плазмноклеточными опухолями за 22-летний период (с 2001 по 2023 г.). В ретроспективное одноцентровое исследование включены 4 пациента с POEMS-синдромом, получивших ауто-ТГСК.

Результаты. После индукционной терапии в 100 % случаев достигнута частичная гематологическая ремиссия (ЧР). По данным мониторинга содержания фактора роста эндотелия сосудов у 2 пациентов выявлена ЧР, еще у 1 – полная ремиссия (ПР). В 100 % случаев отмечались уменьшение слабости в конечностях, увеличение степени подвижности. На 100-й день после ауто-ТГСК гематологический ответ углублен до ПР в 2 случаях, у 2 больных сохранялась ЧР; при длительном наблюдении – 3 ПР и 1 ЧР. Ответ по фактору роста эндотелия сосудов: 2 ПР, 1 ЧР, в 1 случае – нарастание концентрации маркера на 17,5 г/л от верхней границы нормы. На 100-й день после ауто-ТГСК и при длительном наблюдении (медиана 25,5 мес) у всех больных отмечалось дальнейшее улучшение неврологического статуса при объективном исследовании и по результатам электронейромиографии.

Заключение. Ауто-ТГСК обеспечивает достижение не только высокой частоты гематологического ответа, но и значительное улучшение неврологического статуса, восстановление трудоспособности больных при длительном наблюдении. Результаты клинических исследований, данные литературы, а также собственных наблюдений подтверждают эффективность ауто-ТГСК при включении данного метода в программную терапию соматически сохраненных молодых пациентов с POEMS-синдромом.

Ключевые слова: POEMS-синдром, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, демиелинизирующая полинейропатия

Для цитирования: Попова А.В., Соловьев М.В., Абакумова А.В. и др. Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с POEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные. Онкогематология 2025;20(1):12–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-12-22>

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with POEMS-syndrome: a literature review and own data

A. V. Popova, M. V. Solovev, A. V. Abakumova, N. K. Arutyunyan, M. V. Soloveva, A. A. Startsev, L. P. Mendeleeva

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anastasia Valerevna Popova nastya199popova@mail.ru

Background. POEMS-syndrome is a rare lymphoproliferative disease accompanied by progressive polyneuropathy, which is the leading cause of deterioration in the quality of life and death of patients. Inclusion of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) into the program therapy in somatically safe young patients is considered in order to achieve long and deep hematologic response and prevent disability. In the published literature, there are no data from large studies on the efficacy of auto-HSCT in the therapy of such patients. Results of long-term observations in patients who received auto-HSCT as a consolidation phase of therapy provide an improved understanding of the efficacy of including high-dose chemotherapy into program treatment.

Aim. To evaluate the efficacy of auto-HSCT in the program therapy of patients with POEMS-syndrome.

Materials and methods. The medical records of 687 patients with plasma cell tumors over a 22-year period (from 2001 to 2023) were retrospectively analyzed. A retrospective, single-center study included 4 patients with POEMS-syndrome who received auto-HSCT.

Results. After induction therapy, partial hematologic response (PR) has been achieved in 100 % of cases. According to vascular endothelial growth factor monitoring 2 patients showed PR, and 1 – complete response (CR). In 100 % of cases, there was a decrease in limb weakness, an increase in the mobility. On the 100th day of auto-HSCT hematologic response was deepened to CR in 2 cases, 2 patients retained PR, at long-term follow-up – 3 CR and 1 PR. Vascular endothelial growth factor response: 2 CR, 1 PR, in 1 case – an increase in marker concentration by 17.5 g/L from the upper limit of normal. On the 100th day of auto-HSCT and at long-term follow-up (median 25.5 months) all patients showed further improvement of neurologic status on objective examination and electroneuromyography.

Conclusion. Auto-HSCT provides high frequency of hematologic response, significantly improvement neurologic status and restoration of patients' working capacity at long-term follow-up. The results of clinical studies, literature data, as well as the results of own observations confirm the efficacy of auto-HSCT when this method is included into the program therapy of somatically safe young patients with POEMS-syndrome.

Keywords: POEMS-syndrome, autologous hematopoietic stem cell transplantation, demyelinating polyneuropathy

For citation: Popova A.V., Solovev M.V., Abakumova A.V. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with POEMS-syndrome: a literature review and own data. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(1): 12–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-12-22>

Введение

Эпидемиология и диагностика

POEMS-синдром – редкое лимфопролиферативное заболевание с нерезко выраженной плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга (<5 % плазматических клеток) в большинстве случаев с рестрикцией λ -цепи [1]. Дебют заболевания приходится на трудоспособный возраст (в среднем 40–55 лет) [2–7].

Начиная с 50-х годов XX века опубликованы первые описания клинических проявлений POEMS-синдрома [8–10]. В 1980 г. P.A. Bardwick и соавт. ввели аббревиатуру POEMS для обозначения синдрома, характеризующегося полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, парапротеинемией и изменениями кожи [11]. К важным клиническим признакам POEMS-синдрома также относятся склеротические поражения костей, перегрузка внесосудистой жидкостью, приводящая к плевральному выпоту и/или асциту, отек диска зрительного нерва, тромбоцитоз, легочная гипертензия, болезнь Кастлемана.

Развитие основных проявлений POEMS-синдрома связано с повышением содержания ангиогенных и провоспалительных цитокинов в крови, а не прямым воздействием клональных плазматических клеток [12]. Ключевую роль в формировании клинической картины POEMS-синдрома играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [12–14]. VEGF секретируется остеобластами в костной ткани, макрофагами, тромбоцитами и плазматическими клетками. Известно, что для заболевания также характерно повышенное

содержание таких цитокинов, как интерлейкины 1 β , 6 и фактор некроза опухоли α . В свою очередь, установлено, что интерлейкины 1 β и 6 стимулируют выработку VEGF [12].

Фактор роста эндотелия сосудов вызывает увеличение проницаемости сосудов, в том числе микроциркуляторного русла, что ведет к развитию отеочного синдрома. Содержание VEGF в периферической крови коррелирует с активностью заболевания [12], поэтому определение его концентрации необходимо не только для верификации диагноза, но и для оценки ответа на проводимую терапию, а также динамического наблюдения за пациентами [2].

Диагноз POEMS-синдрома устанавливается на основании совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических признаков (табл. 1).

Сочетание полинейропатии с моноклональной секрецией, анасаркой, отеком диска зрительного нерва или тромбоцитозом должно побудить клинициста к углубленному поиску POEMS-синдрома. Для верификации заболевания требуется наличие обоих обязательных критериев, 1 большого и хотя бы 1 малого [1, 15].

Для оценки эффективности терапии POEMS-синдрома применяются гематологические, рентгенологические критерии, а также определение ответа по VEGF (табл. 2) [1, 15].

Оценка органного ответа затруднительна, что связано с мультисистемным характером заболевания, наличием объективных критериев только для ряда

Таблица 1. Критерии диагностики и клинические проявления POEMS-синдрома

Table 1. Diagnostic criteria and clinical manifestations of POEMS-syndrome

Критерии диагностики Diagnostic criteria	Основные клинические проявления, частота встречаемости Main clinical manifestations, frequency
Обязательные большие: Mandatory major criteria: полинейропатия polyneuropathy моноклональная секреция monoclonal secretion	POEMS: P – полинейропатия (100 %): чаще симметричная сенсомоторная восходящая P – polyneuropathy (100 %): more often symmetric sensomotor ascending O – органомегалия (45–85 %): в половине случаев гепатомегалия, возможны спленомегалия, лимфаденопатия O – organomegaly (45–85 %): in half of cases hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy are possible E – эндокринопатия (67–84 %): гипогонадизм, патологии щитовидной железы, нарушения обмена глюкозы и недостаточность надпочечников E – endocrinopathy (67–84 %): hypogonadism, thyroid pathology, glucose metabolism disorders, adrenal insufficiency M – моноклональная секреция (100 %): чаще λ-типа M – monoclonal secretion (100 %): more often λ type S – кожные изменения (68–89 %): в виде гипер- и депигментации, гипертрихоза, гемангиом, акроцианоза S – skin changes (68–89 %): hyperpigmentation, depigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomata, acrocyanosis
Дополнительные большие: Other major criteria: склеротические очаги в костях sclerotic bone lesions повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов vascular endothelial growth factor elevation болезнь Кастлемана Castleman disease	
Малые: Minor criteria: органомегалия organomegaly лимфаденопатия lymphadenopathy кожные изменения skin changes эндокринопатия endocrinopathy тромбоцитоз thrombocytosis	PEST: P – отек диска зрительного нерва (29–64 %) P – papilledema (29–64 %) E – отечный синдром (29–87 %): периферические отеки, асцит, плевральный и перикардиальный выпот E – edema syndrome (29–87 %): peripheral edema, ascites, pleural and pericardial effusion S – склеротические поражения костей (27–97 %) S – sclerotic bone lesions (27–97 %) T – тромбоцитоз (54 %) или панцитоз T – thrombocytosis (54 %) or pancytosis
Другие проявления: Other symptoms: лихорадка fever снижение массы тела weight loss легочная гипертензия, рестриктивное поражение легких pulmonary hypertension, restrictive lung disease изменения пальцев по типу барабанных палочек clubbing гипергидроз hyperhidrosis диарея diarrhea снижение концентрации витамина B ₁₂ low vitamin B ₁₂ level	

клинических проявлений: неврологических, отеочного синдрома, легочной гипертензии. Вместе с тем почти у 100 % пациентов с POEMS-синдромом выявляется прогрессирующая симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия, приводящая к развитию периферических парезов, выраженного болевого синдрома, нарушениям чувствительности, снижению двигательной активности больных вплоть до полной обездвиженности [16]. Поэтому в качестве основного варианта органного ответа целесообразно оценивать изменения неврологического статуса пациентов на разных этапах лечения. Для оценки неврологического ответа применяются валидизированные шкалы: моди-

фицированная шкала оценки ухудшения нейропатии (mNIS+7) и шкала общих ограничений полинейропатии (ONLS) [1, 16].

Терапия POEMS-синдрома

Современные методы терапии POEMS-синдрома 1-й линии включают схемы на основе иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом, направленные на элиминацию субстрата заболевания — клональных плазматических клеток [1].

Применение терапевтических комбинаций с включением таргетных препаратов характеризуется высокой частотой достижения полного гематологического

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию POEMS-синдрома
Table 2. Response criteria for POEMS-syndrome

Критерий оценки Response criteria	Полная ремиссия Complete remission	Частичная ремиссия Partial remission	Прогрессирование Progression
Гематологический ответ Hematologic response	Отрицательные результаты иммунофиксации белков сыворотки крови и мочи Negative serum and urine immunofixation <5 % плазматических клеток в костном мозге <5 % plasma cells in the bone marrow	Снижение концентрации парапротеина ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction of paraprotein from baseline	Повышение концентрации парапротеина ≥25 % от наименьших значений (≥5 г/л) ≥25 % increase of paraprotein from lowest level (≥5 g/L)
Концентрация VEGF VEGF level	Нормализация концентрации Normal level	Снижение концентрации ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction from baseline	Повышение концентрации ≥50 % от наименьших значений ≥50 % increase from lowest level
ПЭТ/КТ PET/CT	Накопление ФДГ в костных очагах отсутствует No FDG uptake in bone lesions	Снижение SUV_{max} ≥50 % от исходных значений ≥50 % reduction of SUV_{max} from baseline	Повышение SUV_{max} ≥30 % от наименьших значений (≥4) ИЛИ появление новых очагов накопления ФДГ ≥30 % increase of SUV_{max} from lowest level (≥4) OR appearance of new FDG avid lesions
Асцит/выпоты/отеки Ascites/effusions/edema	Отсутствуют Absent	Улучшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE по сравнению с исходным значением Improved by 1 NCI CTCAE grade from baseline	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE по сравнению с наименьшими значениями Worsened by 1 NCI CTCAE grade from lowest grade
Легочная гипертензия Pulmonary hypertension	<40 мм рт. ст. <40 mm Hg	<40 мм рт. ст. <40 mm Hg	—
Отек диска зрительного нерва Papilledema	Отсутствует Absent	Отсутствует Absent	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE Worsened by 1 NCI CTCAE grade
DLCO	≥70 % расчетных значений ≥70 % predicted	≥70 % расчетных значений ≥70 % predicted	Ухудшение на 1 ступень по шкале NCI CTCAE Worsened by 1 NCI CTCAE grade
Неврологический ответ Neurological response	Неврологическое улучшение: уменьшение суммы баллов по шкале ONLS на 1; уменьшение суммы баллов ≥15 % (≥10 баллов) по шкале mNIS+7 Neurologic improvement: decrease in ONLS score by 1; decrease in mNIS+7 score by ≥15 % (≥10 points)		Увеличение суммы баллов ≥15 % (≥10 баллов) по шкале mNIS+7 по сравнению с наименьшими значениями ≥15 % increase in mNIS+7 score from lowest value (≥10 points)

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ФДГ – фтордезоксиглюкоза; SUV – стандартизированный уровень накопления; NCI CTCAE – шкала токсичности. Общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений Национального института рака США; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ONLS – шкала общих ограничений полинейропатии; mNIS+7 – модифицированная шкала оценки ухудшения нейропатии.
Note. VEGF – vascular endothelial growth factor; PET/CT – positron emission tomography combined with computed tomography; FDG – fluorodeoxyglucose; SUV – standardized uptake value; NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLCO – diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ONLS – The Overall Neuropathy Limitations Scale; mNIS+7 – Modified Neuropathy Impairment Score+7.

ответа, нормализацией VEGF, улучшением неврологического статуса. Одним из возможных вариантов терапии POEMS-синдрома является включение в схемы лечения иммуномодуляторов.
В проспективном исследовании II фазы J. Li и соавт. оценивали эффективность леналидомида с декса-

метазоном (Rd) у 41 пациента с POEMS-синдромом, медиана возраста 49 лет. Тяжелая полинейропатия констатирована в 7 случаях. Все пациенты получили 12 курсов Rd. При оценке гематологического ответа после проведенного лечения у 46 % достигнута полная ремиссия (ПР). Общая частота ответа по снижению

содержания VEGF составила 83 %. Неврологический ответ достигнут в 95 % случаев, по завершении курсов терапии 6 из 7 пациентов с тяжелой нейропатией смогли самостоятельно передвигаться. При анализе исходов 3-летние общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 90 и 75 % соответственно [17].

В ряде случаев у молодых пациентов с сохранным соматическим статусом рассматривается выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [1, 15]. Первое сообщение о применении высокодозного мелфалана с ауто-ТГСК опубликовано в 1998 г. V.A. Wong и N.K. Wade [18]. В последующие годы опубликована серия исследований, где оценивалась эффективность ауто-ТГСК в качестве терапии 1-й линии при POEMS-синдроме [19–21].

Данные о сравнении эффективности химиотерапии и ауто-ТГСК ограничены ретроспективными обзорами и отдельными клиническими наблюдениями. Результаты сравнительного исследования, опубликованные в 2019 г. Н. Zhao и соавт., указывают на преимущество ауто-ТГСК перед стандартным лечением. Авторы проанализировали данные пациентов с впервые выявленным POEMS-синдромом 3 групп: у 79 применялась комбинация мелфалана с дексаметазоном (MDex), 9 курсов; у 103 — леналидомидом с дексаметазоном (Rd), 12 курсов; 165 получили ауто-ТГСК без предшествующей химиотерапии. При выполнении ауто-ТГСК показана статистически значимо более высокая частота достижения ПР по сравнению с MDex: гематологическая ПР 49,7 % против 37,7 %; $p = 0,001$; нормализация VEGF 66,2 % против 38,5 %; $p = 0,001$ соответственно. В группе ауто-ТГСК частота ПР по VEGF также оказалась выше по сравнению с группой Rd: 66,2 % против 47,7 %; $p = 0,008$. В группе ауто-ТГСК 3-летняя ВБП была статистически значимо выше и составила 87,6 % против 64,9 % при терапии Rd; $p = 0,003$. При этом показатели 3-летней ОВ были высокими во всех 3 случаях: 94,4 % в группе ауто-ТГСК; 90,7 % в группе MDex; 83,1 % в группе Rd; $p = 0,079$ [22].

Результаты последующих исследований подтвердили, что применение высокодозного мелфалана с ауто-ТГСК дает преимущество в частоте достижения глубокого гематологического ответа и ответа по VEGF, а также в увеличении ВБП по сравнению с использованием в 1-й линии только химиотерапевтических схем [3–7] (табл. 3).

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток показывает высокую эффективность в комплексной терапии молодых пациентов с POEMS-синдромом. Полный гематологический ответ на 100-й день после ауто-ТГСК достигался в 33–57 % случаев. Снижение концентрации VEGF выявлено у 48–72 % пациентов. Отмечалась высокая частота достижения неврологического ответа после ауто-ТГСК — в 90–95 % случаев выявлялось его улучшение. При

терапии высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК констатированы высокие показатели выживаемости: 5-летняя ОВ — 89–94 %; 5-летняя ВБП — 72–77 % [3–7].

В исследовании, проведенном экспертами Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), проанализирована клиническая эффективность ауто-ТГСК у 127 пациентов с POEMS-синдромом, медиана возраста 50 лет. Периферическая нейропатия в дебюте заболевания выявлялась в 100 % случаев, оценка проводилась согласно опросникам, предложенным авторами. Данные о применявшихся схемах индукционной терапии не представлены. После индукционной терапии проводилась оценка гематологического ответа у 79 % пациентов, общий ответ достигнут в 46,6 % случаев: ПР — у 5,9 % больных, частичная ремиссия (ЧР) — у 41,7 %. На 100-й день после ауто-ТГСК частота общего ответа возросла до 69,3 %: частота ПР составила 48,5 %, ЧР — 20,8 %. У всех пациентов на 100-й день отмечалось улучшение неврологической симптоматики: в 16 % случаев регрессировал болевой синдром, в 17 % — парестезия, в 19 % — увеличение подвижности, у 11 % пациентов исчезли нарушения равновесия. Долгосрочный неврологический ответ не оценивали. При анализе долгосрочных исходов 5-летняя ОВ составила 88,6 % (95 % доверительный интервал 81,5–95,8 %), 5-летняя ВБП — 74 % (95 % доверительный интервал 63,2–83,7 %) [3].

Важно отметить, что ауто-ТГСК позволяет предотвратить инвалидизацию, которая является ведущей причиной ухудшения качества жизни и основной причиной смерти у пациентов с POEMS-синдромом. Эксперты из клиники Mayo (A. D'Souza и соавт.) проанализировали результаты ауто-ТГСК у 59 пациентов в возрасте 20–70 лет, получавших лечение в период с 1999 по 2011 г. Исходно полинейропатия выявлялась в 97 % случаев. Индукционная терапия проведена 34 больным, лечение высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК без предшествующего индукционного этапа выполнено у 25 пациентов. Применялись химиотерапевтические схемы, включающие циклофосфамид, — у 14 пациентов, мелфалан — 2 случая, иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид) — 9 случаев и другие препараты (ритуксимаб, винкристин, адриамицин, азатиоприн, микофенолата мофетил, интерферон, тамоксифен, инфликсимаб) — 9 случаев. Тотальное облучение тела выполнено в 1-й линии в 17 % случаев, данные о суммарных дозах облучения не представлены. Субъективное улучшение неврологической симптоматики отмечено у 92 % пациентов уже через 3 мес после ауто-ТГСК, а максимальное улучшение неврологического статуса в виде частичного или полного регресса симптоматики наблюдалось через 3 года [6]. Авторы не применяли валидизированные шкалы, электронейромиографию (ЭНМГ) для оценки неврологического статуса больных на момент постановки диагноза и после ауто-ТГСК.

Таблица 3. Результаты исследований по оценке эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при POEMS-синдроме.

Table 3. Results of studies evaluating the efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in POEMS-syndrome

Авторы, год Authors, year	Число больных Number of patients	Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	Медиана времени до ауто- ТГСК (диапа- зон), мес Median time before auto-HSCT (range), months	5-лет- няя ОВ, % 5-years OS, %	5-летняя ВБП, % 5-years PFS, %	ПРн, % CRH, %	ПРv, % CRV, %	Невроло- гический ответ, % Neurologic response, %	Медиана длительности наблюдения (диапазон), мес Median follow up (range), months
A. D'Souza и соавт., 2012 [6] A. D'Souza et al., 2012 [6]	59	51 (20–70)	4,9 (2–261)	94	75	57	48	92	45 (0–149)
G. Cook и соавт., 2017 [3] G. Cook et al., 2017 [3]	127	50 (26–69)	7,5 (1–346)	89	74	57	48	—	48 (38–59)
J. Li и соавт., 2017 [4] J. Li et al., 2017 [4]	138	45 (24–66)	16 (3–199)	94	76	50	72	90	37
O. Tomkins и соавт., 2019 [5] O. Tomkins et al., 2019 [5]	42	51 (32–73)	5,5 (1–122)	90	77	33	64	95	62 (6–226)
A. Kansagra и соавт., 2022 [7] A. Kansagra et al., 2022 [7]	331	51 (18–77)	7	91	72	—	—	—	48 (3–137)

Примечание. ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ПРн — полный гематологический ответ; ПРv — полный ответ по фактору роста эндотелия сосудов.

Note. OS — overall survival; PFS — progression-free survival; CRH — complete hematologic response; CRV — complete vascular endothelial growth factor response.

Одними из первых шкалы для оценки неврологического дефицита применили О. Tomkins и соавт. Исследователи проанализировали данные 42 пациентов с POEMS-синдромом, медиана возраста 52 года. Ауто-ТГСК после предшествующей индукционной терапии выполнена 16 пациентам, в 25 случаях — без предшествующей индукции в 1-й линии, в 1 случае — в рецидиве. На момент установления диагноза у пациентов отмечалась выраженная неврологическая симптоматика: средний балл по шкале ONLS составил 6 (0–12), 3 пациента были прикованы к постели. Ауто-ТГСК приводила к статистически значимому улучшению неврологического статуса в виде снижения оценки по ONLS до 2 (0–8) баллов; $p < 0,01$. За время наблюдения (медиана 62 мес) неврологический ответ достигнут у 40 пациентов, в 2 случаях не удалось провести оценку по причине смерти до контрольного обследования. Авторы отмечают, что 1-е клиническое улучшение неврологической симптоматики наступает уже через 4 мес, при этом в течение нескольких лет продолжается регресс неврологического дефицита [5].

Комплексная оценка неврологического статуса проведена С. Ohwada и соавт. В ретроспективном исследовании проанализированы результаты ауто-ТГСК

у 36 пациентов с впервые диагностированным POEMS-синдромом, медиана возраста 49 лет. Индукционная терапия выполнена 34 пациентам до ауто-ТГСК, схемы включали талидомид в 70 % случаев, леналидомид — в 14 % и бортезомиб — в 14 %. Неврологическое обследование проводилось у 21 (58,3 %) пациента. Ауто-ТГСК позволила значительно уменьшить неврологические нарушения: общий показатель ONLS для нижних конечностей статистически значимо снизился в 81 % случаев через 12 мес после начала лечения и составил 2 балла против 3 баллов до ауто-ТГСК. Доля пациентов, которые смогли самостоятельно ходить (<3 баллов), возросла с 25 до 50 % к 2 годам после ауто-ТГСК. По результатам ЭНМГ отмечалось постепенное непрерывное увеличение амплитуды комплексного потенциала двигательного действия в среднем с 24 до 32 мВ и скорости моторной проводимости срединного нерва с 5 до 8 мВ к 3 годам после ауто-ТГСК [2].

Результаты представленных наблюдений демонстрируют эффективность ауто-ТГСК в программном лечении молодых соматически сохранных пациентов с POEMS-синдромом. Отмечается высокая частота достижения гематологического ответа — до 60 % случаев, практически в 50 % наблюдений нормализуется

концентрация VEGF. Отдельное внимание отводится эффективности ауто-ТГСК в достижении неврологического ответа: у 90 % пациентов отмечалось улучшение неврологического статуса по данным субъективной оценки, опросников и шкал, объективного анализа и ЭНМГ.

Цель исследования — оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении пациентов с POEMS-синдромом.

Материалы и методы

В период с 2001 по 2023 г. в НМИЦ гематологии 687 пациентам с плазмоклеточными неоплазиями выполнена ауто-ТГСК, в 4 случаях — больным POEMS-синдромом. Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев [1, 15]. Всем пациентам проведено неврологическое обследование, включая объективный осмотр с оценкой неврологического статуса, консультацию невролога, ЭНМГ. Перед ауто-ТГСК всем больным проведена индукционная терапия с применением иммуномодулирующих препаратов, пероральных ингибиторов протеасом или моноклональных анти-CD38 антител.

Мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови выполняли по схеме циклофосфамид

4 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (5 мкг/кг). В 1 случае применяли схему гранулоцитарный колониестимулирующий фактор + плериксафор ввиду неэффективности сбора по первоначальной схеме. Во всех случаях в качестве предтрансплантационного кондиционирования использовали мелфалан в дозе 200 мг/м². Оценку гематологического, неврологического ответа, ответа по VEGF проводили на момент завершения индукционной терапии, на 100-й день после ауто-ТГСК и при дальнейшем наблюдении согласно предложенным критериям [2]. Двум пациентам после ауто-ТГСК применяли поддерживающую терапию леналидомидом в течение 9–12 мес. В остальных случаях поддерживающую терапию не проводили.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 4 пациентов с POEMS-синдромом: 2 женщин и 2 мужчин (табл. 4).

Возраст больных на момент дебюта заболевания составлял 45, 51, 42 и 34 года, а время от появления первых симптомов до верификации диагноза — 7, 10, 15 и 5 мес соответственно. На момент установления диагноза у всех пациентов определялась прогрессирующая двусторонняя симметричная сенсомоторная полинейропатия с поражением нижних конечностей,

Таблица 4. Характеристика пациентов с POEMS-синдромом

Table 4. Characterization of patients with POEMS syndrome

Показатель Parameter	Клинические параметры установления диагноза Clinical parameters for diagnosis			
Номер пациента Patient number	1	2	3	4
Обязательные большие критерии Mandatory major criteria				
Полинейропатия Polyneuropathy	Нижние конечности, сфинктер мочевого пузыря Lower extremities, bladder sphincter	Нижние конечности Lower extremities	Нижние и верхние конечности Lower and upper extremities	Нижние и верхние конечности Lower and upper extremities
Моноклональный белок, г/л Monoclonal protein, g/L	G λ 12,2	A λ 2,3	G λ 3,2	G λ 3,4
Дополнительные большие критерии Other major criteria				
Очаги остеосклероза Sclerotic bone lesions	+	+	+	—
Концентрация VEGF в крови (норма 10,0–62,5), нг/мл VEGF level (reference 10.0–62.5), ng/mL	990	71	440	2200
Малые критерии Minor criteria				
Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly	+	+	—	+
Лимфаденопатия Lymphadenopathy	+	+	—	+

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатель Parameter	Клинические параметры установления диагноза Clinical parameters for diagnosis			
Номер пациента Patient number	1	2	3	4
Эндокринопатия, концентрация Endocrinopathy, level	+ 117 пг/мл АКТГ (норма <46 пг/мл) + 117 pg/mL ACTH (reference <46 pg/mL)	—	—	+ ТТГ 12,5 мкМЕ/мл (норма 0,45–5,33 мкМЕ/мл) + TSH 12.5 µIU/mL (reference 0.45–5.33 µIU/mL)
Тромбоцитоз, ×10 ⁹ /л Thrombocytosis, ×10 ⁹ /L	+ (515)	+ (479)	—	+ (620)
Поражения кожи: Skin changes:				
акроцианоз acrocyanosis	—	+	—	+
изменения ногтевых пластин white nails	—	+	+	—
побеление пальцев рук whitening of the finger	—	+	+	—
гиперпигментация hyperpigmentation	—	+	+	—
депигментация depigmentation	—	—	+	—
гемангиомы hemangiomata	—	—	—	+
Индукционная терапия Induction therapy	4 × RCd, 2 × IxaRd	2 × CD, 6 × Rd	5 × Rd	5 × Dara-Rd
Ответ после индукции: Response after induction:				
гематологический hematologic	ЧР PR	ЧР PR	ЧР PR	ЧР PR
VEGF в крови, нг/мл VEGF level, ng/mL	ПР: 40 CR: 40	—	ЧР: 125 PR: 125	ПР: 41 CR: 41
Время от диагностики до ауто-ТГСК, мес Time from diagnosis to auto-HSCT, months	9	7	11	8
Количество заготовленных CD34 ⁺ -клеток, ×10 ⁶ /кг Number of collected CD34 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	4,3	13,2	6,2	4,4
Ответ на 100-й день после ауто-ТГСК: 100 th day auto-HSCT response:				
гематологический hematologic	ЧР PR	ПР CR	ЧР PR	ПР CR
VEGF в крови, нг/мл VEGF level, ng/mL	ПР: 50 CR: 50	ПР: 41 CR: 41	ЧР: 114 PR: 114	ПР: 80 CR: 80
Сроки наблюдения/сохранения ответа после ауто-ТГСК, мес Time of follow up/retention of response after auto-HSCT, months	9	54	42	3

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; АКТГ – адренотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; RCd – леналидомид + циклофосфамид + дексаметазон; IxaRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон; CD – циклофосфамид + дексаметазон; Rd – леналидомид + дексаметазон; Dara-Rd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. VEGF – vascular endothelial growth factor; ACTH – adrenocorticotrophic hormone; TSH – thyroid-stimulating hormone; RCd – lenalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone; IxaRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone; CD – cyclophosphamide + dexamethasone; Rd – lenalidomide + dexamethasone; Dara-Rd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; CR – complete response; PR – partial response; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

что проявлялось онемением, болевым синдромом, нарушением ходьбы с потребностью в использовании вспомогательных средств (инвалидная коляска, ходьба с тростью на короткие дистанции, необходимость в посторонней помощи). У пациента № 1 выявлялись нарушения функции тазовых органов в виде эпизодов недержания мочи. У больного № 2 отмечались нарушения мелкой моторики, чувствительности кистей, изменение почерка, гипестезия нижних конечностей. Все пациенты на момент верификации диагноза нетрудоспособны.

В 100 % случаев по результатам ЭНМГ выявлены сенсомоторные нарушения в нервных волокнах нижних конечностей, что проявлялось в отсутствии или снижении амплитуды М- и S-ответов и увеличении их длительности при стимуляции соответствующих нервов. У пациента № 1 также наблюдались нарушения проведения сигнала по сенсорным волокнам промежуточных нервов с 2 сторон в виде уменьшения скорости и амплитуды проведения возбуждения. У пациентов № 2–4 дополнительно выявлено снижение амплитуды и скорости проведения возбуждения по нервам, иннервирующим дистальные отделы верхних конечностей.

У всех пациентов при иммунохимическом исследовании выявлена секреция моноклонального белка. Количество плазматических клеток в костном мозге при подсчете миелограммы варьировало от 1,6 до 4 %.

После этапа индукции все пациенты достигли гематологической ЧР. По данным мониторинга VEGF у 1 больного констатирована ЧР, еще у 2 — ПР, в 1 случае концентрацию VEGF после индукционной терапии не исследовали. Во всех случаях отмечено улучшение неврологического статуса в виде уменьшения слабости в нижних конечностях, увеличения подвижности.

После проведения процедуры мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток крови больным выполнена ауто-ТГСК, медиана количества перелитых CD34⁺-клеток — $4,4 (2,7–6,2) \times 10^6/\text{кг}$. Срок от момента верификации диагноза до выполнения ауто-ТГСК составил 7–11 мес (медиана 8,5 мес). Длительность миелотоксического агранулоцитоза — 7–14 дней (медиана 10 дней), медиана времени восстановления лейкоцитов и тромбоцитов — 16 дней после ауто-ТГСК.

На 100-й день после ауто-ТГСК у пациентов № 1 и 3 сохранялась ЧР, у пациентов № 2 и 4 — углубление ответа до ПР. При определении концентрации VEGF в крови после ауто-ТГСК у пациентов № 1 и 2 достигнута ПР, у пациента № 3 — ЧР. У больного № 4 отмечалось увеличение содержания VEGF на 17,5 г/л выше верхней границы нормальных значений. У всех больных отмечалось улучшение неврологического статуса: отказ или уменьшение потребности во вспомогательных средствах передвижения, улучшение походки, снижение потребности в обезболивающих препаратах.

При наблюдении в течение 9–54 мес у пациентов № 1, 2 сохраняется ответ, достигнутый после ауто-

ТГСК; у больного № 3 отмечаются углубление гематологического ответа до ПР (на сроке 1,5 года) и его сохранение при последующих контрольных обследованиях. При мониторинге VEGF в 1 случае констатирована ЧР, в 2 — ПР. Отмечается дальнейшее улучшение неврологического статуса в виде исчезновения парестезий, снижения потребности во вспомогательных средствах передвижения, восстановления трудоспособности.

При контрольной ЭНМГ, выполненной в 3 случаях, у всех пациентов выявлена положительная динамика в функциональном состоянии нервных волокон нижних конечностей в виде увеличения скорости проведения возбуждения, появления моторных ответов при стимуляции икроножных, большеберцовых нервов. У пациента № 1 зарегистрированы нормализация скорости проведения возбуждения и практически полное восстановление амплитуды S-ответа по глубоким промежуточным нервам. У пациентов № 2 и 3 дополнительно отмечено повышение амплитуды и скорости проведения возбуждения по нервам, иннервирующим дистальные отделы верхних конечностей.

Все больные продолжают наблюдаться в центре, медиана времени наблюдения 25,5 (3–54) мес.

Обсуждение

РОEMS-синдром — редкое лимфопролиферативное заболевание, сопровождаемое прогрессирующей демиелинизирующей полинейропатией, являющейся ведущей причиной ухудшения качества жизни и смерти больных. Как и множественная миелома, оно входит в группу заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального иммуноглобулина. В отличие от множественной миеломы, для которой ауто-ТГСК является стандартом терапии у молодых соматически сохраненных пациентов с доказанными во многих крупных рандомизированных исследованиях безопасностью и эффективностью, в отношении РОEMS-синдрома отсутствуют данные крупных исследований, позволяющие оценить эффективность ауто-ТГСК в программном лечении больных.

Результаты имеющихся ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что ауто-ТГСК у пациентов с РОEMS-синдромом позволяет добиваться полного гематологического ответа и нормализации концентрации VEGF с высокой частотой: в 60 и 50 % случаев соответственно. Примерно у 90 % пациентов удается улучшить неврологический статус по результатам как субъективных, так и объективных методов исследования.

Результаты собственных наблюдений подтверждают целесообразность включения ауто-ТГСК в программное лечение больных РОEMS-синдромом. Данные оценки эффективности ауто-ТГСК в представленных клинических наблюдениях демонстрируют высокую частоту достижения гематологического ответа: 50 % ПР,

50 % ЧР на 100-й день после ауто-ТГСК, углубление ответа до ПР у 1 пациента через 1,5 года после ауто-ТГСК. Ответ по VEGF констатирован в большинстве случаев: у 2 — ПР, у 1 — ЧР, в 1 случае — увеличение концентрации на 17,5 г/л от верхней границы нормы. Несмотря на тяжелый неврологический дефицит на момент установления диагноза и значительное снижение двигательной активности, на 100-й день после ауто-ТГСК у всех пациентов отмечались улучшение

неврологической симптоматики, углубление эффекта при длительном наблюдении.

Заключение

Результаты клинических исследований, данные литературы, а также собственных наблюдений подтверждают эффективность ауто-ТГСК при включении этого метода в программную терапию соматически сохраненных молодых пациентов с РОEMS-синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98(12):1934–50. DOI: 10.1002/ajh.27081
2. Ohwada C., Sakaida E., Kawajiri-Manako C. et al. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2018;131(19):2173–6. DOI: 10.1182/blood-2017-07-795385
3. Cook G., Iacobelli S., van Biezen A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder subcommittee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017;102(1):160–7. DOI: 10.3324/haematol.2016.148460
4. Li J., Duan M.H., Wang C. et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017;31(6):1375–81. DOI: 10.1038/leu.2017.27
5. Tomkins O., Keddie S., Lunn M.P., D'Sa S. High-dose therapy and autologous transplantation for POEMS syndrome: effective, but how to optimise? *Br J Haematol* 2019;186(6):178–81. DOI: 10.1111/bjh.16057
6. D'Souza A., Lacy M., Gertz M. et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012;120(1):56–62. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423178
7. Kansagra A., Dispenzieri A., Fraser R. et al. Outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation in POEMS syndrome and comparison with multiple myeloma. *Blood Adv* 2022;6(13):3991–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007218
8. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J* 1956;6(2):802–5. DOI: 10.1136/bmj.2.4996.802
9. Takatsuki K., Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983;13(3):543–55. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a038909
10. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y. et al. The Crow–Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34(6):712–20. DOI: 10.1212/WNL.34.6.712
11. Bardwick P.A., Zvaifler N.J., Gill G.N. et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59(4):311–22. DOI: 10.1097/00005792-198007000-00006
12. D'Souza A., Hayman S.R., Buadi F. et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;118(17):4663–5. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362392
13. Wang C., Zhou Y.L., Cai H. et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica* 2014;99(6):78–80. DOI: 10.3324/haematol.2013.102962
14. Wang C., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res* 2016;50:78–84. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.09.017
15. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(12):1281–301. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0061
16. Keddie S., Foldes D., Caimari F. et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2020;95(3):268–79. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009940
17. Li J., Huang X.F., Cai Q.Q. et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. *Am J Hematol* 2018;93(6):803–9. DOI: 10.1002/ajh.25100
18. Wong V.A., Wade N.K. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3):452–4. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00106-8
19. Rovira M., Carreras E., Bladé J. et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;115(2):373–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03040.x
20. Jaccard A., Royer B., Bordessoule D. et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002;99(8):3057–9. DOI: 10.1182/blood.v99.8.3057
21. Dispenzieri A., Moreno-Aspitia A., Suarez G.A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104(10):3400–7. DOI: 10.1182/blood-2004-05-2046
22. Zhao H., Huang X.F., Gao X.M. et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? *Leukemia* 2019;33(4):1023–9. DOI: 10.1038/s41375-019-0391-2

Вклад авторов

А.В. Попова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
А.В. Абакумова, Н.К. Арутюнян, М.В. Соловьева, А.А. Старцев: сбор и обработка данных для анализа, окончательное одобрение статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.V. Popova: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solovjev: data analysis and interpretation, article writing and editing;
A.V. Abakumova, N.K. Arutyunyan, M.V. Soloveva, A.A. Startsev: data collection and processing, final article approval;
L.P. Mendeleva: concept development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Попова / A.V. Popova: <https://orcid.org/0009-0008-2681-7365>
М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.