

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>



# Эффективность повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

Л.П. Менделеева, Э.З. Иругова, М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, Г.А. Клясова, А.А. Старцев, С.Э. Старченко, С.М. Куликов

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

**Контакты:** Эльмира Залимхановна Иругова [irugova.e@blood.ru](mailto:irugova.e@blood.ru)

**Введение.** Терапевтические варианты для пациентов с рецидивирующей множественной миеломой (ММ) после первичной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) могут включать не только современные таргетные препараты, но и повторную ауто-ТГСК.

**Цель исследования** – изучение эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, определение прогностических факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных после повторной ауто-ТГСК, а также сравнение течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин, медиана возраста 52 года) с ММ, которым выполнены первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения 1-го рецидива заболевания. Оценку эффективности повторной ауто-ТГСК проводили по показателям ВБП и ОВ после нее. Кроме того, при анализе результатов учитывали ВБП от первичной ауто-ТГСК до 1-го рецидива/прогрессирования заболевания.

**Результаты.** Медиана ВБП после выполнения повторной ауто-ТГСК составила 26 мес, показатели выживаемости были статистически значимо выше у больных группы с ВБП после первичной ауто-ТГСК более 18 мес по сравнению с больными группы с ВБП менее 18 мес (медиана 32 мес против 9 мес).

При оценке ОВ больных после повторной ауто-ТГСК отмечены весьма оптимистичные результаты: медиана ОВ составила 75 мес, 3-летняя выживаемость достигала 82 %, 6-летняя – 70 %.

Повторная ауто-ТГСК не сопровождалась более высоким риском инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК.

**Заключение.** Повторная ауто-ТГСК может быть безопасно выполнена большинству больных ММ, у которых развился рецидив заболевания после первичной ауто-ТГСК.

**Ключевые слова:** множественная миелома, повторная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив множественной миеломы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

**Для цитирования:** Менделеева Л.П., Иругова Э.З., Соловьев М.В. и др. Эффективность повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой. Онкогематология 2025;20(4):51–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>

## Efficacy of second autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

L.P. Mendeleeva, E.Z. Irugova, M.V. Solovov, M.V. Soloveva, G.A. Klyasova, A.A. Startsev, S.E. Starchenko, S.M. Kulikov

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

**Contacts:** Elmira Zalikhanovna Irugova [irugova.e@blood.ru](mailto:irugova.e@blood.ru)

**Background.** Therapeutic options for patients with relapsed multiple myeloma (MM) after primary autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) may include not only modern targeted therapies but also second auto-HSCT.

**Aim.** To evaluate the efficacy of second auto-HSCT in the treatment of the first MM relapse, to identify prognostic factors influencing progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and to compare the early post-transplantation period following primary and second auto-HSCT.

**Materials and methods.** This retrospective study included 23 patients (13 men and 10 women, median age 52 years) with MM who underwent primary auto-HSCT as consolidation after induction therapy and second auto-HSCT during the treatment of their first disease relapse. The effect of second auto-HSCT was assessed based on PFS and OS. In addition, the analysis of results also considered the PFS from primary auto-HSCT to the first relapse/disease progression.

**Results.** The median PFS after second auto-HSCT was 26 months. Survival outcomes were significantly better in patients with a PFS of more than 18 months after primary auto-HSCT compared to those with a PFS of less than 18 months (median 32 months vs 9 months).

Overall survival outcomes after second auto-HSCT were highly encouraging: the median OS was 75 months, with 3-year survival reaching 82 % and 6-year survival – 70 %.

Second auto-HSCT was not associated with a higher risk of infectious complications in the early post-transplant period or a prolonged recovery of blood count parameters compared to primary auto-HSCT.

**Conclusion.** Based on our results and literature data, second auto-HSCT can be safely performed in most MM patients who have relapsed after primary auto-HSCT.

**Keywords:** multiple myeloma, second autologous stem cell transplantation, relapsed multiple myeloma, overall survival, progression-free survival

**For citation:** Mendeleeva L.P., Irugova E.Z., Solovov M.V. et al. Efficacy of second autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):51–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-51-62>

## Введение

В лечении множественной миеломы (ММ) за последние 2 десятилетия достигнуты значительные успехи, что привело к улучшению показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [1]. Внедрение в клиническую практику новых таргетных лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты и моноклональные антитела), выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве терапевтического стандарта обеспечили пациентам с ММ качественную, продолжительную жизнь [2, 3].

Однако рецидивы ММ неизбежно случаются у подавляющего большинства больных. Своевременное, адекватно подобранное лечение 1-го рецидива или прогрессирования заболевания может обеспечить глубокий и продолжительный ответ. При выборе тактики терапии необходимо учитывать многие факторы, связанные как с предыдущим лечением, так и с проявлениями заболевания и состоянием самого пациента. Важное значение имеют схема индукционной терапии, глубина и продолжительность достигнутого противоопухолевого ответа, наличие первичной ауто-ТГСК в анамнезе, агрессивное течение рецидива, а также возраст пациента и сопутствующие заболевания.

Большинство пациентов уже на этапе индукционной терапии получают 3-препаратные схемы, включающие 1 (VCD, VMP, PAD) или 2 (VRD, Dara-Rd, Dara-VD) таргетных препарата. В качестве 1-й линии терапии зарегистрированы и 4-компонентные схемы (Dara-VMP). В связи с этим при лечении 1-го рецидива ММ крайне важным является определение рефрактерности опухоли к применявшимся ранее лекарственным препаратам [4].

Одной из наиболее эффективных схем терапии 1-го рецидива ММ является даратумумаб с леналидомидом и дексаметазоном (Dara-Rd): медиана ВБП достигла 44,5 мес [5]. При использовании даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (Dara-Vd) медиана ВБП составила 16,7 мес [6].

В качестве других оптимальных вариантов лечения 1-го рецидива/прогрессирования ММ рассматриваются схемы, включающие карфилзомиб, иксазомиб или элутузумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном. Медиана ВБП после лечения по этим схемам составляла 26,1; 20,6 и 19,4 мес соответственно [7–9].

В случае документированной рефрактерности опухоли к леналидомиду в тактику терапии 1-го рецидива ММ включаются схемы, содержащие анти-CD38 моноклональные антитела и помалидомид. М.А. Dimopoulos и соавт. исследовали эффективность схемы даратумумаба с помалидомидом и дексаметазоном в качестве терапии 1-го рецидива ММ [10]. Медиана ВБП составила 12,4 мес.

В исследовании CANDOR фазы III изучена эффективность карфилзомиба в сочетании с даратумумабом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ [11]. Медиана ВБП при использовании данной 3-препаратной комбинации оказалась более оптимистичной и составила 28,6 мес.

Применение повторной ауто-ТГСК при 1-м рецидиве ММ является объектом многих, преимущественно ретроспективных, одноцентровых работ. В публикациях прошлого десятилетия (2011–2015) представлены результаты исследования эффективности повторных ауто-ТГСК в качестве терапии спасения при 1-м рецидиве. Авторы сообщали о возможности достижения полной и очень хорошей частичной ремиссии заболевания

у 22–48 % больных, медиана ВБП составляла 8,5–15,2 мес [12–15].

В многоцентровом открытом исследовании фазы III BSBMT/UKMF Myeloma X, проводившемся с участием 51 центра Великобритании, 174 пациента в период 1-го рецидива ММ были случайным образом распределены на группы в зависимости от консолидации реиндукционной терапии: либо высокая доза мелфалана с последующим выполнением повторной ауто-ТГСК ( $n = 89$ ), либо пероральный еженедельный прием циклофосфида ( $n = 85$ ) [16]. По результатам работы группа больных с повторной ауто-ТГСК продемонстрировала преимущество в показателях ВБП: медиана 19 мес против 11 мес ( $p < 0,05$ ).

В исследовании N. Yadav и соавт. представлены результаты 15-летнего ретроспективного анализа эффективности повторной ауто-ТГСК при рефрактерно-рецидивирующей ММ после первичной ауто-ТГСК [17]. Авторы подтвердили преимущество повторной ауто-ТГСК перед тактикой традиционной терапии спасения. В группе пациентов, получавших только специфическую терапию противомиеломными препаратами, медиана ВБП составила 14 мес, в то время как после повторной ауто-ТГСК медиана ВБП не достигнута в течение 40 мес ( $p = 0,025$ ).

В работе С. Lemieux и соавт. доказано превосходство выполнения повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ по сравнению с трансплантацией после 2-го или более позднего рецидива: медиана ВБП составила 33 мес против 22 мес ( $p = 0,003$ ) [18]. Кроме того, авторы указывали на значение продолжительности 1-й ремиссии. Так, при длительности ВБП более 36 мес на фоне предшествующей терапии наблюдали наилучшие показатели ВБП: медиана 30 мес против 16 мес в случае ВБП менее 36 мес ( $p = 0,01$ ).

L. Garderet и соавт. также изучали эффективность повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива заболевания в зависимости от длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК [19]. Медиана времени наблюдения составила 61 мес. При длительности ВБП после первичной ауто-ТГСК менее 18 мес медиана ВБП не превышала 8 мес, а при ВБП после первичной ауто-ТГСК 18–36 мес ВБП была равна 14 мес ( $p < 0,05$ ).

Во всех международных рекомендациях (ASTCT, EBMT, VMT CTN, IMWG, EHA-ESMO) к критериям включения повторной ауто-ТГСК в тактику терапии рецидивирующей ММ относятся выполнение ауто-ТГСК на этапе индукционной терапии ММ; в качестве 2-й линии терапии — при достижении ремиссии на реиндукционном этапе; при длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК более 18/36 мес [20, 21].

Поскольку повторная ауто-ТГСК рассматривается целесообразным и эффективным методом лечения 1-го рецидива ММ, отмечается важное значение адекватного сбора CD34<sup>+</sup>-клеток во время их первоначальной мобилизации в количестве, достаточном для выполнения 2 и, возможно, даже 3 ауто-ТГСК [22].

В исследовании Myeloma X зафиксирована вероятность неудачи при ремобилизации CD34<sup>+</sup>-клеток во время рецидива: необходимое количество кроветворных клеток не удалось заготовить у 33 % изначально зарегистрированных пациентов, в результате чего они не были включены в рандомизацию [16].

Аналогичные проблемы отмечены в работе I. Pusic и соавт. [23]. Частота неэффективной ремобилизации CD34<sup>+</sup>-клеток в их наблюдениях достигала 30 %.

Ряд работ посвящен изучению частоты и характера осложнений после первичной и повторной ауто-ТГСК. В исследовании W.I. Gonsalves и соавт. приводятся данные о сходном течении раннего посттрансплантационного периода: медиана времени до восстановления нейтрофилов составила 13 дней после обеих трансплантаций, а тромбоцитов — 15 и 16 дней соответственно [24].

В работе J.A. Burzynski и соавт. восстановление лейкоцитов зафиксировано на 10-й день как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК, однако разница медианы времени восстановления тромбоцитов составила 2 дня (12 против 14) [25]. Также подчеркивается одинаковая частота негематологических осложнений после первичной и повторной ауто-ТГСК [26].

**Цель исследования** — изучение эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, определение прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ больных после повторной ауто-ТГСК, а также сравнение течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.

### Материалы и методы

В период 2008–2024 гг. в отделении высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов НМИЦ гематологии 23 пациентам (13 мужчин и 10 женщин) выполнены первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения 1-го рецидива ММ. Медиана возраста на момент выполнения первичной ауто-ТГСК составила 52 (37–64) года, на момент повторной ауто-ТГСК — 56 (41–66) лет.

В 1-й линии терапии первичная ауто-ТГСК однократно выполнена 18 пациентам, тандемно — 5. Поддерживающую терапию после первичной ауто-ТГСК проводили только у 11 пациентов, при этом на длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК в нашем исследовании она значимо не повлияла. Повторная ауто-ТГСК в качестве лечения иммунохимического рецидива проведена у 11 больных, клинического — у 12. При клиническом варианте рецидива в 10 случаях, помимо повышения содержания плазматических клеток в костном мозге и парапротеина в сыворотке крови или моче, отмечали увеличение размеров или появление новых плазмоцитом/остеодеструкций, а в 2 случаях — миеломную нефропатию. Подробная клиническая характеристика больных ММ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование (n = 23)

Table 1. Clinical characteristics of multiple myeloma patients included in the study (n = 23)

Параметр Parameter	Число больных Number of patients	Диапазон значений (медиана) Values range (median)
Ауто-ТГСК в 1-й линии терапии: Auto-HSCT in the 1 <sup>st</sup> line of therapy:		
однократная single	18	—
тандемная tandem	5	
Противоопухолевый ответ через 100 дней после первичной ауто-ТГСК: Antitumor response 100 days after primary auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	18	—
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	4	
частичная ремиссия partial remission	1	
Поддерживающая терапия после первичной ауто-ТГСК в течение 12 мес: Maintenance therapy after primary auto-HSCT during 12 months:		
бортезомиб bortezomib	5	—
леналидомид lenalidomide	6	
не проводили not performed	12	
Время от первичной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания, мес: Time from primary auto-HSCT to disease relapse/progression, months:		
менее 18 less than 18	4	8–86 (33)
более 18 more than 18	19	
менее 36 less than 36	12	
более 36 more than 36	11	
Вариант рецидива: Relapse type:		
иммунохимический immunochemical	11	—
клинический clinical	12	
Противорецидивная терапия: Relapse therapy:		
1 линия 1 line	16	—
2 линии 2 lines	7	

Время от первичной ауто-ТГСК до повторной, мес Time from primary auto-HSCT to second, months	—	13–108 (57)
Противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК: Antitumor response before second auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	10	—
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	9	
частичная ремиссия partial remission	4	
Режим кондиционирования при повторной ауто-ТГСК: Conditioning regimen for second auto-HSCT:		
мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	1	—
мелфалан 200 мг/м <sup>2</sup> melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>	22	
Количество перелитых CD34 <sup>+</sup> - клеток при повторной ауто-ТГСК, ×10 <sup>6</sup> /кг Number of transfused CD34 <sup>+</sup> cells during second auto-HSCT, ×10 <sup>6</sup> /kg	—	2,61–10,2 (4,7)
Противоопухолевый ответ через 100 дней после повторной ауто-ТГСК: Antitumor response 100 days after second auto-HSCT:		
полная ремиссия complete remission	13	
очень хорошая частичная ремиссия very good partial remission	5	—
частичная ремиссия partial remission	2	
не оценен (ранние сроки ауто-ТГСК) not assessed (early post-transplant period)	3	
Поддерживающая терапия после повторной ауто-ТГСК в течение 12 мес: Maintenance therapy after second auto-HSCT during 12 months:		
бортезомиб bortezomib	2	—
леналидомид lenalidomide	7	
даратумумаб daratumumab	2	
не проводили not performed	12	
Время от повторной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания, мес Time from second auto-HSCT to disease relapse/progression, months	—	2–95 (26)

**Примечание.** Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.  
*Note.* Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Для повторной ауто-ТГСК в 21 случае использовали криоконсервированные CD34<sup>+</sup>-клетки, заготовленные ранее, перед выполнением первичной трансплантации. Ремобилизацию стволовых кроветворных клеток проводили 2 пациентам по схеме циклофосфамид 4 г/м<sup>2</sup> + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг; количество заготовленных CD34<sup>+</sup>-клеток составило 5,22 и 8,45 × 10<sup>6</sup>/кг. Время хранения клеток до выполнения первичной ауто-ТГСК составило 1–8 мес (медиана 3 мес), повторной – 2–115 мес (медиана 61 мес).

Цитогенетический профиль в дебюте/рецидиве ММ исследован лишь у 4 пациентов, поскольку в представленный период этот тест не использовали рутинно.

Эффективность повторной ауто-ТГСК оценивали по показателям ВБП от дня повторной ауто-ТГСК до подтверждения рецидива/прогрессирования ММ или даты последнего контакта с пациентом и ОВ от даты повторной ауто-ТГСК до смерти пациента от любой причины или даты последнего контакта с больным. Кроме того, при анализе результатов учитывали ВБП от первичной ауто-ТГСК до первого рецидива/прогрессирования заболевания.

Сопоставлены частота и характер инфекционных осложнений, а также сроки восстановления показателей лейкоцитов ( $\geq 1 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов ( $\geq 50 \times 10^9$ /л без трансфузионной поддержки) после первичной и повторной ауто-ТГСК.

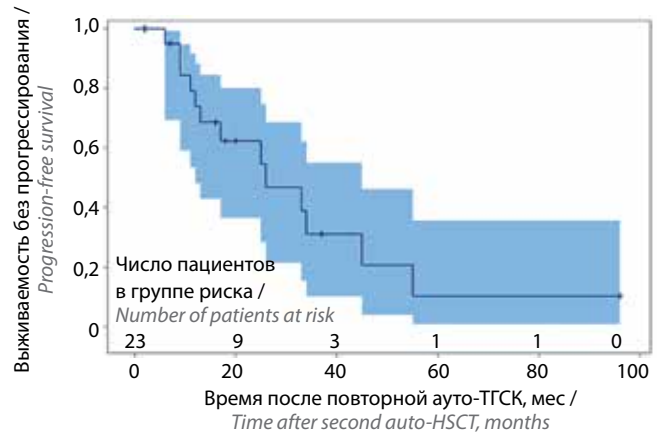
### Статистический анализ

Расчеты проводили с использованием Microsoft Excel 7.0 и статистического пакета SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США). ВБП и ОВ оценивали методом Каплана–Майера; для оценки различий между группами использовали *log-rank*-тест, который проверяет гипотезу о равенстве кривых выживаемости. Для анализа влияния факторов на выживаемость применена однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Длительность наблюдения за пациентами от момента диагностики ММ составила 63–190 мес (медиана 149 мес), время наблюдения после повторной ауто-ТГСК – 2–95 мес (медиана 75 мес). Ремиссия заболевания сохранялась у 10 (43 %) больных, прогрессирование/рецидив ММ документированы у 13 (57 %) пациентов. На момент анализа результатов живы 17 (74 %) пациентов, умерли 6 пациентов, 5 из которых – от прогрессирования ММ, 1 – от осложнений COVID-19.

Эффективность повторной ауто-ТГСК в первую очередь оценивалась по показателям ВБП после повторной трансплантации, медиана которой составила 26 мес (рис. 1). Каждый 5-й (21 %) больной был жив более 4 лет без признаков прогрессирования заболевания и без специфической терапии.



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

**Fig. 1.** Progression-free survival of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Нами проведен анализ возможного влияния на показатели ВБП после повторной ауто-ТГСК таких параметров, как возраст в момент рецидива, число первичных ауто-ТГСК (однократная против тандемной), длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (менее 18 мес против более 18 мес; менее 36 мес против более 36 мес) и глубина противоопухолевого ответа, документированная перед повторной ауто-ТГСК и через 100 дней после ее выполнения (полная ремиссия против очень хорошей частичной ремиссии + частичной ремиссии), вариант рецидива (иммунохимический против клинического), число линий терапии при лечении рецидива ММ, применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК. Ввиду малого объема выборки использовалась однофакторная модель Кокса для каждого признака независимо (табл. 2).

Статистически значимая зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК обнаружена только для параметра «длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК более 18 мес»: отношение рисков 0,04; 95 % доверительный интервал 0,004–0,35;  $p\chi^2 = 0,004$ .

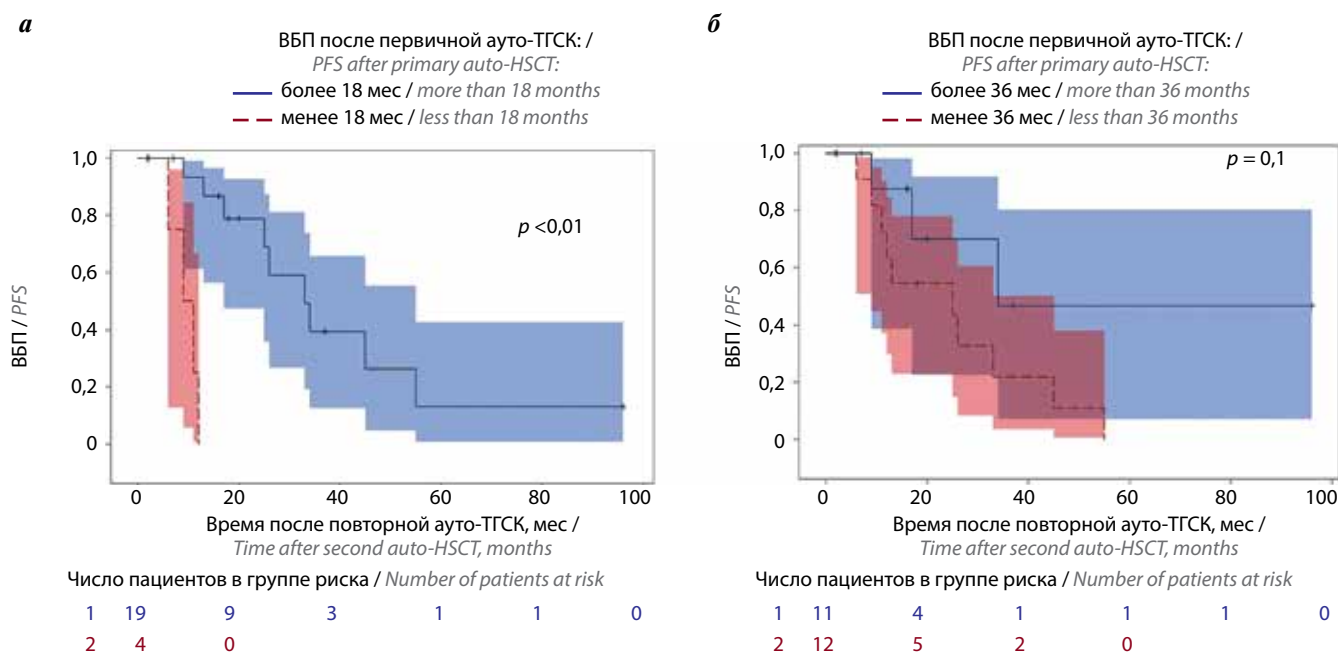
Далее иллюстрирована зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК от некоторых признаков методом Каплана–Майера (значимость *log-rank*-теста).

Результаты анализа подтвердили зависимость эффективности повторной ауто-ТГСК от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (рис. 2). Так, показатели ВБП были статистически значимо выше у больных группы с 1-й ремиссией более 18 мес по сравнению со 2-й группой (менее 18 мес) (медиана 32 мес против 9 мес;  $p < 0,01$ ).

При сопоставлении длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК в зависимости от продолжительности периода ВБП после первичной ауто-ТГСК менее или более 36 мес не удалось подтвердить статистически значимых различий, однако четко прослеживалась

**Таблица 2. Зависимость выживаемости без прогрессирования (ВБП) после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) от исследуемых клинических параметров**
**Table 2. Dependence of progression-free survival (PFS) after second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) on the clinical parameters studied**

Параметр Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	$p\chi^2$
Возраст в момент рецидива Age at relapse	2,4	0,7–7,7	0,2
Число первичных ауто-ТГСК Number of primary auto-HSCT	0,2	0,03–1,6	0,1
Противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК Antitumor response before second auto-HSCT	1,2	0,4–3,6	0,8
Противоопухолевый ответ через 100 дней после повторной ауто-ТГСК Antitumor response 100 days after second auto-HSCT	0,8	0,2–2,6	0,7
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК 18 мес PFS duration 18 months after primary auto-HSCT	0,04	0,004–0,35	0,004
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК 36 мес PFS duration 36 months after primary auto-HSCT	0,35	0,1–1,3	0,1
Вариант рецидива Relapse type	0,6	0,2–1,8	0,3
Число линий терапии при лечении рецидива множественной миеломы Number of therapy lines in the treatment of relapsed multiple myeloma	0,4	0,1–2	0,3
Применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК Use of maintenance therapy after second auto-HSCT	1,3	0,4–4,5	0,6


**Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных множественной миеломой после повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК: а – более или менее 18 мес; б – более или менее 36 мес**
**Fig. 2. Progression-free survival (PFS) of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) depending on the duration of hematologic response after primary auto-HSCT: a – more than 18 or less than 18 months, б – more than 36 or less than 36 months**

тенденция к наилучшим результатам в случае длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК, превышающей 3-летний период (медиана 34 мес против 25 мес;  $p = 0,1$ ).

По данным анализа зависимости ВБП после повторной ауто-ТГСК от глубины противоопухолевого ответа как перед выполнением повторной ауто-ТГСК, так и через 100 дней после нее не установлено статистически значимых различий (рис. 3). Возможно, это объясняется малым числом больных, включенных в исследование, поскольку отмечена некоторая тенденция к увеличению времени без прогрессирования заболевания в случае достижения полной ремиссии как перед повторной ауто-ТГСК (медиана 34 мес против 25 мес;  $p = 0,7$ ), так и в результате ее выполнения (медиана 32 мес против 25 мес;  $p = 0,68$ ).

При оценке ОВ больных после повторной ауто-ТГСК отмечены весьма оптимистичные результаты: медиана ОВ после повторной ауто-ТГСК составила 75 мес, при этом 3-летняя выживаемость достигала 82 %, а 6-летняя – 70 % (рис. 4).

При сопоставлении параметров ОВ после повторной ауто-ТГСК в зависимости от глубины противоопухолевого ответа после первичной или повторной ауто-ТГСК, как и от длительности гематологического ответа, не выявлено значимых различий. С наибольшей вероятностью достижение высоких значений ОВ обусловлено эффективным контролем рецидива ММ

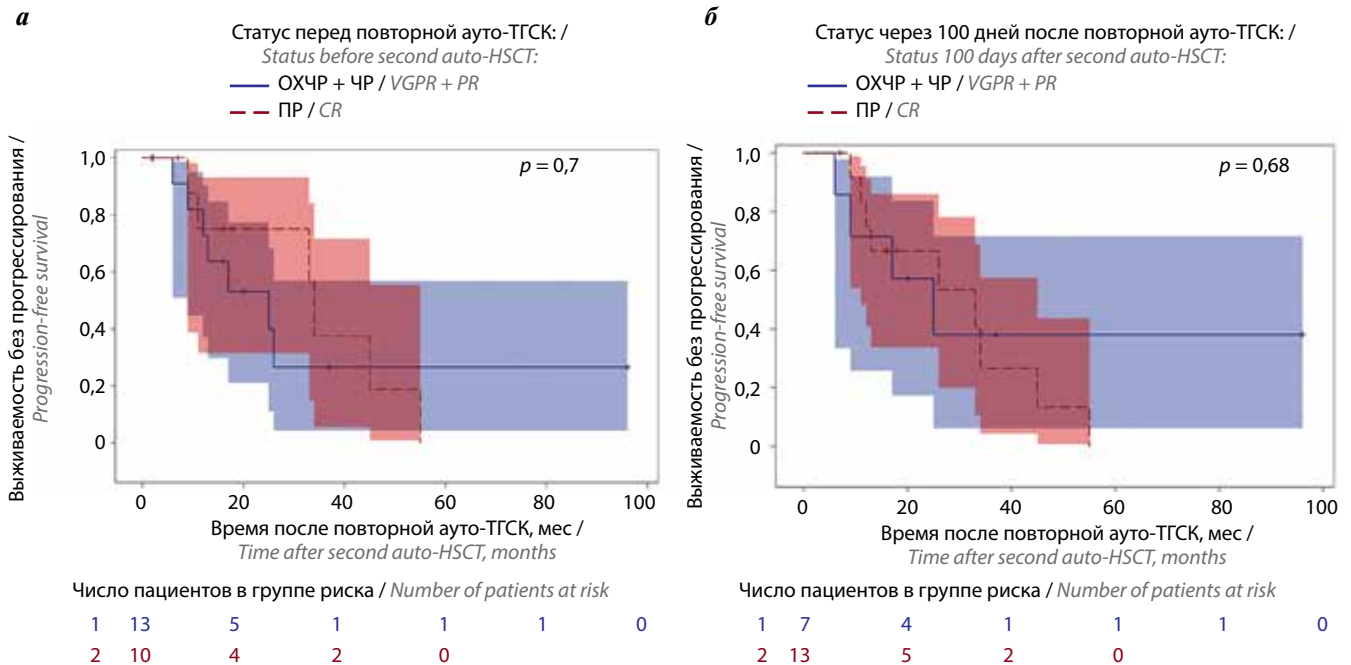
после повторной ауто-ТГСК. Современные препараты в рамках многокомпонентной терапии нивелировали прогностическую значимость исследованных нами параметров, существенно влияя на клинический исход.

Далее нами были сопоставлены некоторые характеристики раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.

Длительность миелотоксического агранулоцитоза после первичной ауто-ТГСК составляла 6–21 день при медиане 11 дней. Восстановление количества лейкоцитов  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  отмечено на 10–24-й дни (медиана 15 дней) после ауто-ТГСК; тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  – на 11–24-й дни (медиана 15 дней).

После повторной ауто-ТГСК период миелотоксического агранулоцитоза составил 7–19 дней при идентичной медиане 11 дней, при этом количество лейкоцитов превысило  $1 \times 10^9/\text{л}$  на 10–23-й дни после ауто-ТГСК (медиана 14 дней). Количество тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  отмечено на 10–26-й дни (медиана 15 дней), за исключением 1 пациента, у которого глубокая тромбоцитопения сохранялась в течение 6 мес после повторной ауто-ТГСК.

При сопоставлении сроков восстановления показателей гемограммы после первичной и повторной ауто-ТГСК у каждого пациента выявлено полное соответствие, т. е. наиболее продолжительный период цитопении наблюдался у одних и тех же больных как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК.



**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после даты повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от глубины противоопухолевого ответа (полная ремиссия (ПР) против очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) + частичной ремиссии (ЧР)): а – противоопухолевый ответ перед выполнением повторной ауто-ТГСК; б – противоопухолевый ответ после выполнения повторной ауто-ТГСК

**Fig. 3.** Progression-free survival of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) depending on the depth of anti-tumor response (complete remission (CR) vs very good partial remission (VGPR) + partial remission (PR)): а – anti-tumor response before second auto-HSCT; б – anti-tumor response after second auto-HSCT

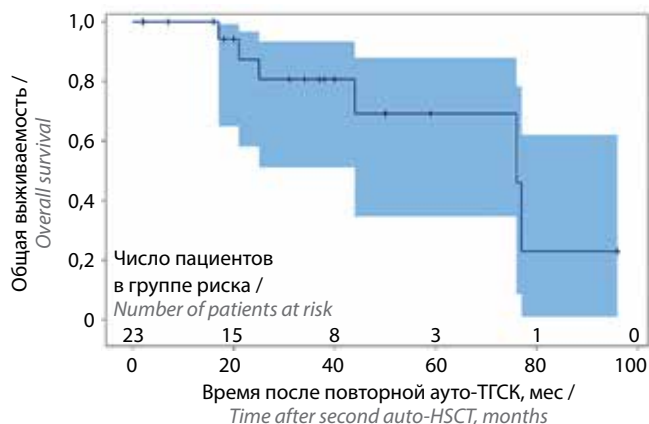


Рис. 4. Общая выживаемость больных множественной миеломой после даты выполнения повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Fig. 4. Overall survival of multiple myeloma patients from the date of second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Длительность миелотоксического агранулоцитоза не зависела от сроков хранения криоконсервированных CD34<sup>+</sup>-клеток и количества перелитых CD34<sup>+</sup>-клеток при повторной ауто-ТГСК.

Период миелотоксического агранулоцитоза сопровождался различными инфекционными осложнениями (табл. 3). Среди наиболее тяжелых осложнений отмечалась инфекция кровотока: после первичной ауто-ТГСК – у 4 (17 %) пациентов, после повторной – у 6 (26 %). После первичной ауто-ТГСК при микробиологическом исследовании крови на стерильность на фоне фебрильной лихорадки в 75 % случаев выявлены грамположительные возбудители (*Staphylococcus epidermidis* ( $n = 2$ ); *Streptococcus pneumoniae* ( $n = 1$ )), в 25 % – грамотрицательные (*Escherichia coli* ( $n = 1$ )).

После повторной ауто-ТГСК данное осложнение повторилось у тех же больных ( $n = 4$ ), однако возбудители были иными: в 67 % случаев – грамположительные микроорганизмы (*S. epidermidis* ( $n = 1$ ); *S. aureus* ( $n = 2$ ); *S. pneumoniae* ( $n = 1$ )), в 33 % – грамотрицательные (*Moraxella catarrhalis* ( $n = 1$ ); *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 1$ )). У 1 из 23 пациентов после обеих трансплантаций идентифицирован один и тот же возбудитель (*S. epidermidis*).

Пневмония после повторной ауто-ТГСК диагностирована у 6 (26 %) больных, причем у 2 пациентов данное осложнение отмечено и после первичной ауто-ТГСК (возбудитель идентифицировать не удалось).

Наиболее частым осложнением раннего посттрансплантационного периода являлся мукозит ротовой полости разной степени тяжести. Продолжительность течения мукозита составила 7–9 дней (медиана 8 дней) как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК. Однако при повторной ауто-ТГСК мукозиты III–IV степеней развивались реже (22 % против 44 %), вероятно, за счет проведения оральной криотерапии во время введения высоких доз мелфалана [27].

Частота развития некротической энтеропатии после обеих трансплантаций была практически одинаковой: 70 % пациентов после первичной ауто-ТГСК и 83 % после повторной. После восстановления показателей гемограммы клинические проявления мукозита ротовой полости и некротической энтеропатии полностью регрессировали.

Летальность, связанная с ауто-ТГСК, отсутствовала.

Случаев присоединения вторых опухолей, в числе гематологических (миелодиспластические новообразования, острый миелоидный лейкоз и др.), за период наблюдения у больных не выявлено.

### Обсуждение

Высокодозный мелфалан с последующей ауто-ТГСК с середины 1990-х годов считается стандартом терапии 1-й линии для пациентов с ММ в возрасте до 65–70 лет. В. Varlogie и соавт. в своих ранних работах доказали, что ауто-ТГСК может не только повышать ВБП, но и достигать 80 % – вероятности 3-летней ОВ [28]. С тех пор на протяжении более 3 десятилетий ауто-ТГСК твердо сохраняет место в качестве консолидации индукционной терапии, несмотря на возможность использования новых таргетных препаратов на ранних этапах лечения ММ.

Для лечения 1-го и последующих рецидивов заболевания доступны 3- и 4-компонентные схемы, включающие препараты с различным биологическим механизмом действия. При рефрактерном течении ММ применяются CAR-T-клеточные препараты, биспецифические антитела. Тем не менее использование повторной ауто-ТГСК для закрепления противоопухолевого ответа обсуждается исследователями с точки зрения возможного терапевтического подхода у селектированной группы больных при лечении 1-го рецидива ММ [29].

В нашем исследовании изучена эффективность повторной ауто-ТГСК, выполненной через 13–108 мес (медиана 57 мес) после первичной ауто-ТГСК у 23 больных ММ. В большинстве (19 из 23) случаев повторная ауто-ТГСК применялась в качестве консолидации 2-й полной или очень хорошей частичной ремиссии.

Медиана ВБП после повторной ауто-ТГСК для всей группы больных составила 26 мес, а для пациентов с сохранявшимся противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК более 18 мес медиана ВБП достигала 32 мес. Полученные результаты оказались сопоставимы с таковыми в случае применения при лечении 1-го рецидива схем, содержащих современные препараты. Однако в клинических исследованиях по изучению эффективности терапии с таргетными препаратами длительность их применения практически равнялась длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК, поскольку лечение проводилось до прогрессирования или его непереносимости. Такой подход сопровождался значительной финансовой токсичностью

Таблица 3. Результаты сопоставления осложнений раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

Table 3. Comparison of complications in the early post-transplant period after primary and second autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Характер осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, возбудители инфекции Complications in the early post-transplant period, infectious agents	Частота развития осложнений, n (%) Frequency of complications, n (%)	
	после первичной ауто-ТГСК (n = 23) after primary auto-HSCT (n = 23)	после повторной ауто-ТГСК (n = 23) after second auto-HSCT (n = 23)
Инфекция кровотока Bloodstream infection	4 (17)	6 (26)
Грамположительные микроорганизмы: Gram-positive microorganisms:	3 (13)	4 (17)
<i>S. epidermidis</i>	2 (9)	1 (4)
<i>S. pneumoniae</i>	1 (4)	2 (9)
<i>S. aureus</i>	0	1 (4)
Грамотрицательные микроорганизмы: Gram-negative microorganisms:	1 (4)	2 (9)
<i>E. coli</i> без бета-лактамаз расширенного спектра <i>E. coli</i> without extended spectrum beta-lactamases	1 (4)	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	1 (4)
<i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз <i>K. pneumoniae</i> with carbapenemase production	0	1 (4)
Пневмония: Pneumonia:	2 (9)	6 (26)
бронхоальвеолярный лаваж не проводили bronchoalveolar lavage not performed	0	3 (13)
бронхоальвеолярный лаваж проведен: bronchoalveolar lavage performed:	2 (9)	3 (13)
ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> DNA	0	1 (4)
нет микроорганизмов no microorganisms	2 (9)	2 (9)
Herpes simplex 1-го, 2-го типов Herpes simplex types 1, 2	2 (9)	1 (4)
Кандидоз пищевода ( <i>Candida albicans</i> ) Esophageal candidiasis ( <i>Candida albicans</i> )	0	2 (9)
Мукозит ротовой полости: Oral mucositis:	23 (100)	23 (100)
III–IV степени III–IV degrees	10 (44)	5 (22)
Некротическая энтеропатия Necrotic enteropathy	16 (70)	19 (83)
Гидраденит Hidradenitis	3 (13)	0

для бюджета и ограничениями для пациентов в связи с частыми посещениями медицинских учреждений. Напротив, после повторной ауто-ТГСК нашим пациентам не назначалась длительная дорогостоящая терапия, а поддерживающая терапия в случае ее назначения продолжалась в течение не более 12 мес, что обеспечивало возможность восстановления физической активности, улучшения качества жизни, возвращения к профессиональной деятельности.

В нашем исследовании не удалось подтвердить статистически значимое влияние достижения полной

ремиссии заболевания перед выполнением повторной ауто-ТГСК или после нее на длительность ВБП после повторной ауто-ТГСК. Однако в работе V.N. Jimenez-Zepeda и соавт. подчеркивается, что достижение по крайней мере очень хорошей частичной ремиссии перед повторной ауто-ТГСК является наиболее важным фактором, связанным со значительным улучшением показателей ВБП и ОВ [30].

Представленная нами группа больных, безусловно, селективирована по возрасту, благоприятному соматическому статусу, достигнутому противоопухолевому

ответу на реиндукционную терапию, отсутствию рефрактерности опухоли. Тем не менее весьма оптимистичные показатели ОВ после повторной ауто-ТГСК (медиана 75 мес) указывают на адекватность и целесообразность применения повторной ауто-ТГСК в качестве консолидации 2-й ремиссии ММ.

Повторная ауто-ТГСК не сопровождалась более высоким риском инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК. По результатам нашего исследования медиана длительности миелотоксического агранулоцитоза после первичной и повторной ауто-ТГСК составила 11 дней, а медиана времени восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов – 14–15 дней. При этом осложнения у пациентов были сходными после обеих ауто-ТГСК, что дает возможность прогнозировать течение повторной трансплантации и разработать профилактические мероприятия. Летальность, связанная с повторной ауто-ТГСК, отсутствовала. Вторичные опухоли не отмечались.

Повторная ауто-ТГСК сопровождается кратковременной токсичностью, экономической эффективностью и высокими шансами сохранения длительной ремиссии без признаков прогрессирования заболевания и специфической терапии. Именно поэтому при обсуждении с пациентами вариантов лечения рецидива заболевания возрастает категория больных, выражающих желание провести короткий интенсивный курс в виде высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией, нежели длительное лечение таргетными препаратами.

## Заключение

При изучении публикаций, посвященных повторной ауто-ТГСК при лечении 1-го рецидива ММ, не удалось найти результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, где сравнивалась ее эффективность с современными схемами противомиеломной терапии. Крайне сложно определить контрольную группу пациентов, получавших традиционную терапию, которым по каким-либо причинам определен отвод от трансплантационного метода.

При сопоставлении любой интенсивной терапии, включающей как аутологичную, так и аллогенную трансплантацию, присутствует селекция пациентов, учитывающая как лучший, так и худший прогноз.

Тем не менее при анализе собственных результатов и данных литературы установлено, что повторная ауто-ТГСК может быть безопасно выполнена большинству больных ММ, у которых развился рецидив после первичной ауто-ТГСК. При этом важно определить факторы, которые помогли бы предсказать, какие пациенты могут получить максимальную пользу от повторной ауто-ТГСК. Вероятно, именно пациенты с продолжительным ответом после первичной ауто-ТГСК (более 18 мес) могут достичь наилучших показателей ВВП и ОВ. С другой стороны, пациенты с кратковременным противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК не должны рассматриваться для повторной ауто-ТГСК в рецидиве ММ, поскольку ее низкая эффективность не оправдывает значимую токсичность высокодозного мелфалана. И, конечно же, важную роль в отборе пациентов играет наличие заготовленных криоконсервированных клеток.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73  
Semochkin S.V. Treatment of double-refractory multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):58–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2022;97(8):1086–107. DOI: 10.1002/ajh.26590
3. Stadtmauer E.A., Pasquini M.C., Blackwell B. et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. J Clin Oncol 2019;37(7):589–97. DOI: 10.1200/JCO.18.00685
4. Поддубная И.В., Савченко В.Г., Каприн А.Д. Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Доступно по: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskirekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/>  
Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., Kaprin A.D. Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klinicheskirekomendaczii-mnozhestvennaya-mieloma/> (In Russ.).
5. Bahlis N.J., Dimopoulos M.A., White D.J. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia 2020;34(7):1875–84. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6
6. Mateos M.V., Sonneveld P., Hungria V. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20(8):509–18. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623
7. Siegel D.S., Dimopoulos M.A., Ludwig H. et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2018;36(8):728–34. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032
8. Avet-Loiseau H., Bahlis N.J., Chng W.J. et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood 2017;130(24):2610–8. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228
9. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoal1505654

10. Dimopoulos M.A., Terpos E., Voccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
11. Usmani S.Z., Quach H., Mateos M.V. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab *versus* carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(1):65–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
12. Singh Abbi K.K., Zheng J., Devlin S.M. et al. Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):468–72. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.677
13. Sellner L., Heiss C., Benner A. et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer* 2013;119(13):2438–46. DOI: 10.1002/cncr.28104
14. Shah N., Ahmed F., Bashir Q. et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2012;118(14):3549–55. DOI: 10.1002/cncr.26662
15. Blimark C., Veskovski L., Westin J. et al. Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2011;87(2):117–22. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01634.x
16. Cook G., Ashcroft A.J., Cairns D.A. et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(7):e340–51. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30049-7
17. Yadav N., Mirgh S.P., Aggarwal M. et al. 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): 316–24. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_272\_21
18. Lemieux C., Muffly L.S., Ibbert D.J. et al. Outcomes after delayed and second autologous stem cell transplant in patients with relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(11):2664–71. DOI: 10.1038/s41409-021-01371-1
19. Garderet L., Iacobelli L., Koster L. et al. Outcome of a salvage third autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(7):1372–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.035
20. Giral S., Garderet L., Durie B. et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2039–51. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016
21. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000528
22. Giral S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):295–308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013
23. Pusic I., Jiang S.Y., Landua S. et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(9):1045–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004
24. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Lacy M.Q. et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):568–73. DOI: 10.1038/bmt.2012.183
25. Burzynski J.A., Toro J.J., Patel R.C. et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(9):1442–7. DOI: 10.1080/10428190903085936
26. Bicsko R.R., Nyilas R., Szasz R. et al. The efficacy and safety of second salvage autologous transplantation in myeloma patients. *Pathol Oncol Res* 2024;30:1611851. DOI: 10.3389/pore.2024.1611851
27. Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемдзян Э.Г. и др. Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите ротовой полости у больных множественной миеломой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2024;4: 62–8. DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
- Иругова Э.З., Выbornых Д.Е., Gemdzian E.G. et al. Pain syndrome and mental disorders in patients with multiple myeloma and post-transplantation oral mucositis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestrnik = Kremlin Medicine Journal* 2024;4:62–8. (In Russ.). DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed
28. Barlogie B., Gahrton G. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1991;7(2):71–9.
29. Devarakonda S., Efebera Y., Sharma N. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancers* 2021;13(4):863. DOI: 10.3390/cancers13040863
30. Jimenez-Zepeda V.H., Mikhael J., Winter A. et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(5):773–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.044

#### Вклад авторов

Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование и окончательное одобрение статьи;  
Э.З. Иругова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных;  
М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, А.А. Старцев: получение данных для анализа;  
Г.А. Клясова: интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;  
С.Э. Старченко, С.М. Куликов: анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

L.P. Mendeleeva: concept development, data analysis, article editing, final article approval;  
E.Z. Irugova: concept and design development, review of publications, data analysis;  
M.V. Solovov, M.V. Soloveva, A.A. Startsev: obtaining data for analysis;  
G.A. Klyasova: data interpretation, article writing and editing;  
S.E. Starchenko, S.M. Kulikov: data analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>  
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>  
М.В. Соловьев / M.V. Solovov: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>  
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>  
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

А.А. Старцев / A.A. Startsev: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>  
С.Э. Старченко / S.E. Starchenko: <https://orcid.org/0009-0009-0930-5699>  
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

**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 Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.