РОЛЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГЕМОПОЭЗА В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

С.В. Миненко[1], А.Ю. Попов[1], Н.В. Жуков[1], О.М. Вотякова[2], В.В. Птушкин[1]

[1]ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии; [2]ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В качестве терапии 2-й линии 18 больным с множественной миеломой была проведена терапия мелфаланом в дозе 200 мг/м² с последующей трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток. 13 больным был проведен 1 курс высокодозной химиотерапии (ВДХТ), 5 — 2 курса. У всех пациентов до ВДХТ на фоне терапии была получена частичная ремиссия (у 15 больных ремиссия достигнута после проведения 3 курсов полихимиотерапии по схеме VAD — винкристин, доксорубицин, дексаметазон, у 3 — после 3 курсов VAD и 2 курсов велкейд—доксорубицин—преднизолон). Медиана времени до прогрессирования составила 33,1 (от 26 до 40) мес, общей выживаемости — 55,4 (от 29 до 40) мес.

Ключевые слова: *миеломная болезнь, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток*

ROLE OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

S.V. Minenko[1], A.Yu. Popov[1], N.V. Zhukov[1], O.M. Votyakova[2], V.V. Ptushkin[1]

[1]Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Moscow, Russia;

[2]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Treatment results in a group of patients with multiple myeloma (n=18) treated with melfalan (200 mg/m²) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as a second-line therapy are presented. Thirteen patients received one course of high-dose chemotherapy (HDCT), 5 had 2 courses. Before HDCT all treated patients achieved a partial remission (15 patients after 3 courses VAD, 3 patients after 3 courses of VAD and 2 courses of velcade-doxorubicin- prednisolone). The median time to disease progression was 33.1 (range 26—40) months; that of overall survival was 55.4 (range 29—40) months.

Key words: *multiple myeloma, high-dose chemotherapy, autologous peripheral blood stem cell transplantation*

Миеломная болезнь (множественная миелома — ММ, плазмоклеточная миелома, болезнь Рустицкого — Калера и др.) представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга (КМ) плазматическими клетками, наличием патологического иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче, а также поражением костей остеолитического характера.

Основным методом лечения данного заболевания до 80-х годов XX в. являлся режим терапии, включавший мелфалан и преднизолон (МР), предложенный в 1969 г. R. Alexanian. Непосредственная эффективность МР составляла 50—60%, медиана длительности сохранения ответа — приблизительно 2 года, медиана выживаемости — 3—3,5 года [1]. При проведении МР-терапии 5—10% больных могли пережить 10-летний срок от начала лечения. Попытки улучшить эти результаты, включая в комбинации алкилирующие препараты и антрациклины, предпринимались различными исследователями. Однако при проведении метаанализа, в который были включены результаты 27 рандомизированных исследований (n=6633) по использованию различных комбинаций химиопрепаратов в качестве терапии ММ, было показано, что ни одна из них не привела к увеличению безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости по сравнению с МР [2]. В то же время увеличение разовой дозы мелфалана до 50—70 мг приводило к существенному возрастанию противоопухолевого эффекта даже в случае резистентности заболевания к различным режимам химиотерапии (ХТ), хотя и сопровождалось выраженной миелотоксичностью. Разработанная в 1950-х годах методика защиты кроветворения трансплантацией донорского КМ помогла решить проблему миелотоксичности. Первое сообщение о возможности аллогенной трансплантации у больных с ММ было опубликовано в 1957 г. E.D. Thomas и соавт. [3]. В 1980-х годах в ряде исследовательских центров были проведены успешные сингенные трансплантации [4, 5]. Осуществление аллогенной трансплантации от совместимых сиблингов у 10 и 14 пациентов с ММ в исследовании G. Gahrton и соавт. [6] позволило достичь медианы БРВ, равной 12 мес. В то же время токсичность в результате этого подхода была существенной. Многие больные погибали от непосредственных осложнений донорской трансплантации (реакция «трансплантат против хозяина», веноокклюзионная болезнь).

Появление возможности получать и сохранять для последующей трансплантации гемопоэтический материал от самого больного позволило использовать его для поддержки кроветворения после высокодозной ХТ (ВДХТ). Эта методика не требовала поиска донора и была лишена многих элементов токсичности аллогенной трансплантации. Впервые аутологичная трансплантация (АТ) КМ у пациента с ММ была произведена в 1983 г. В качестве режима ВДХТ был использован мелфалан в дозе 140 г/м². В результате терапии была достигнута ремиссия заболевания, которая продолжалась 16 мес. Переносимость лечения была хорошей. После возник-

Таблица **1**. *Эффективность ВДХТ мелфаланом в комбинации с тотальным облучением тела у больных с ММ [21]*

Ответ на лечение	Стандартная химиотерапия (n=100)	ВДХТ (n=100)
Полная ремиссия	5	22
Хорошая частичная ремиссия	9	16
Частичная ремиссия	43	43
Минимальный ответ	18	7
Прогрессирование	25	12

новения рецидива больному вновь был введен мелфалан в дозе 140 г/м2 и проведена повторная АТКМ также без существенных осложнений [7]. Данная методика в последующие годы с успехом применялась при лечении резистентных больных, после чего встал вопрос о проверке ее эффективности и в группе первичных пациентов.

Результаты первого проспективного исследования по сравнению эффективности ВДХТ с АТКМ и стандартной ХТ были опубликованы в 1996 г. M. Attal и соавт. [8]. В исследование с октября 1990 г. по май 1993 г. были включены 200 пациентов до 65 лет из 32 центров Франции и Бельгии. Больные после подтверждения диагноза ММ были рандомизированно разделены на 2 группы: стандартной ХТ и ВДХТ. Пациентам 1-й группы последовательно назначались курсы VMCP (винкристин — 1 мг внутривенно — в/в в 1-й день, мелфалан — 5 мг/м^2 перорально в 1-й и 4-й дни, циклофосфан — 110 мг/м^2 перорально в 1-й и 4-й дни, преднизолон — 60 мг/м^2 перорально в 1-й и 4-й дни) и BVAP (винкристин — 1 мг в/в в 1-й день, кармустин — 30 мг/м^2 в/в в 1-й день, доксорубицин — 30 мг/м^2 в/в в 1-й день, преднизолон — 60 мг/м^2 перорально в 1-й и 4-й дни). В общей сложности больные получали по 18 курсов поли-ХТ с интервалом 3 нед. После 9-го курса к терапии добавлялся интерферон α (ИФНα) в дозе 3 млн ЕД/м^2 3 раза в неделю. Во 2-й группе пациентам после 4 или 6 чередующихся курсов ХТ по схемам VMCP и BVAP (число курсов зависело от трансплантационного центра) проводились ВДХТ мелфаланом в дозе 140 мг/м^2 и тотальное облучение тела с последующей АТКМ. После восстановления гемопоэза больным также назначался ИФНα. При оценке эффекта после 4 курсов эффективность лечения в обеих группах была одинаковой. Однако проведение ВДХТ статистически значимо увеличивало частоту как непосредственных ответов, так и длительную выживаемость (табл. 1).

Как видно из представленных данных, в группе больных, получавших ВДХТ, эффективным лечение было у 81% пациентов, в том числе у 22% была достигнута полная ремиссия по сравнению с 57 и 5% соответственно при проведении стандартной ХТ (p<0,001). Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составила 18 мес в группе стандартной ХТ и 27 мес — в группе ВДХТ (p=0,001). После 5 лет наблюдения медиана ОВ у больных, получивших ВДХТ, достигнута не была, составив в стандартной группе 37,4 мес (p=0,001).

Несмотря на существенное увеличение ОВ при проведении ВДХТ, у подавляющего большинства пациентов возникает рецидив. С целью эрадикации резидуальной опухоли были предприняты попытки еще большей интенсификации терапии путем проведения двойных трансплантаций. Во втором исследовании M. Attal и соавт. [9] проводилось сравнение эффективности 1 или 2 курсов высоких доз мельфалана с АТ кроветворных клеток. Число полных и выраженных частичных ремиссий в группах было сопоставимо и составило 42 и 50% соответственно для 1 или 2 курсов (p=0,1). В то же время БСВ и ОВ были значительно выше в группе больных, получивших 2 трансплантации, и составили через 7 лет 20 и 42% по сравнению с 10 и 21% при осуществлении 1 трансплантации (p=0,03 и p=0,01 соответственно).

Далеко не во всех контролируемых исследованиях (табл. 2), проводимых по сходной схеме у первичных больных с ММ, удалось подтвердить преимущество двух курсов ВДХТ с АТ стволовых клеток перед одним [10—15]. Так, в исследовании группы HOVON не было получено существенного улучшения БРВ при двойных курсах (20 и 22 мес), а ОВ оказалась даже несколько ниже в группе больных, получивших два курса ВДХТ (50 мес) в сравнении с одним (55 мес), p>0,05. В итальянском исследовании двойные трансплантации сопровождались значимым удлинением БРВ (35 мес против 23 мес в группе с одной трансплантацией; p>0,05), но и небольшим сокращением медианы ОВ (56 мес против 60 мес соответственно; p>0,05). Семилетний рубеж пережили 46% больных после 1 и 43% после 2 трансплантаций. Суммарный анализ нескольких контролируемых исследований показал, что критическим фактором успеха 2-й трансплантации является сохранение остаточной опухоли (отсутствие полной ремиссии, по данным иммунофиксации) после начального лечения. Проведение повторного курса ВДХТ у пациентов с полной ремиссией не сопровождалось увеличением выживаемости. Также и анализ исходов больных, у которых полная ремиссия была получена после стандартной индукционной ХТ или после проведения ВДХТ, показал идентичность параметров выживаемости. Углубление полной ремиссии дополнительным консолидирующим курсом ВДХТ в настоящее время выглядит дискуссионным. Эти данные нашли отражение в рекомендациях ряда международных организаций по лечению миеломы, в которых повторный курс ВДХТ зарезервирован для пациентов, не имеющих полной ремиссии после первого курса, а также для тех, кто рецидивировал через 2 года и более после первой трансплантации (поздние рецидивы).

Таким образом, проведение двойных курсов ВДХТ с АТ стволовых клеток не избавляет от рецидива большинство больных. Одним из объяснений этого факта было выявление опухолевых клеток в трансплантационном материале (КМ, стволовых клетках периферической крови — ПК). Эти опухолевые клетки, будучи реинфузированными с гемопоэтическим материалом после окончания ХТ, выводились из-под воздействия цитостатических препаратов и могли вызвать рецидив миеломы. Проводились работы по санации трансплантационного материала путем обработки его цитостатиками и/или моноклональ-

Таблица **2**. *Сравнительная эффективность терапии ММ (ХТ в стандартных дозах/АТ/аллогенная трансплантация)*

Исследование	Вид лечения	Число больных	Результат
Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al., 1996 [8]	Стандартная ХТ/АТКМ	200	Увеличение БСВ и ОВ при проведении АТКМ. 5-летняя выживаемость после АТКМ — 52%, после ХТ — 12%, p=0,03
Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al., 2003 [25]	Стандартная ХТ/АТПСК	401	Увеличение БРВ и ОВ при проведении АТПСК. Медиана ОВ — 54 мес при АТПСК/42 мес при ХТ, p=0,03
Blade J., Sureda A., Ribera J.M. et al., 2003	Стандартная ХТ/АТПСК	216	Не выявлено различий в БРВ и ОВ. Медиана ОВ — 65 мес при АТПСК/67 мес при ХТ
Fermand J.-P., Ravaud P., Katsahian S. et al., 1999	Стандартная ХТ/АТПСК	190	Не выявлено различий в БРВ и ОВ. Медиана ОВ — 55 мес при АТПСК/50 мес при ХТ
Barlogie B., Kyle R., Anderson K. et al., 2003 [23]	Стандартная ХТ/АТПСК/ аллогенная ТПСК	549	Набор в группу аллогенной ТПСК прекращен из-за высокой токсичности. Не выявлено различий в БРВ. Медиана БРВ — 25 мес при АТПСК/21 мес при ХТ, p=0,05
Attal M., Harousseau J.L., Facon T. et al., 2003 [9]	Двойная и одиночная АТПСК	399	Увеличение БРВ и ОВ при двойной АТПСК. 7-летняя ОВ при двойной АТПСК — 42%, при одиночной 21%
Cavo M., Tosi P., Zamagni E. et al., 2002	Двойная и одиночная АТПСК	224	Увеличение БРВ, нет различий в ОВ. Медиана ОВ при двойной АТПСК — 60 мес, при одиночной 56 мес
Fermand J.-P., Alberti C., Marolleau J.-P., 2003	Двойная и одиночная АТПСК	230	Нет различий в БРВ и ОВ

ными антителами *in vitro*. Однако это вызывало повреждение гемопоэтических клеток, увеличивало сроки восстановления гемопоэза и смертность от инфекционных осложнений [14—17]. По данным ряда авторов, риск контаминации трансплантата при использовании периферических стволовых клеток (ПСК) ниже, чем при применении КМ [18—21]. Еще одним положительным моментом использования ПСК является более быстрое восстановление гемопоэза после трансплантации за счет высокого содержания в нем уже достаточно зрелых предшественников. В настоящее время клетки-предшественники гемопоэза из ПК стали основным источником гемопоэтического материала у больных с ММ [22]. Тем не менее неоплазированные клетки находят и в трансплантате, полученном из ПК, и полностью решить вопрос его очистки на сегодняшний день не удалось.

Простым методом предотвращения опухолевой контаминации трансплантата является использование кроветворных клеток гистосовместимого донора. Но, как показали ранние исследования, токсичность последнего подхода при ММ существенна и сопровождается высокой ранней посттрансплантационной летальностью. В исследование SWOG-9321/INT-0141, проведенное Национальным противораковым институтом США, были включены 549 пациентов с ММ, рандомизированно разделенные на получение стандартной ХТ, АТ или аллогенной трансплантации. После включения первых 39 больных набор в группу аллогенной трансплантации был досрочно прекращен в связи с высокой ранней смертностью [23]. В то же время в целом ряде исследований показано, что частота рецидивов после использования донорских кроветворных клеток ниже. Это может быть обусловлено как отсутствием риска контаминации трансплантата, так и наличием иммунологической реакции трансплантат против миеломы. В последние годы стали широко развиваться методики донорской трансплантации с режимами кондиционирования сниженной интенсивности, так называемые мини-трансплантации. Эти подходы позволяют снизить токсичность лечения и рассчитывать на улучшение долговременных результатов. Однако следует помнить, что лишь у 5—10% пациентов сохраняется полная ремиссия в течение 5 лет после донорской трансплантации.

В соответствии с современными рекомендациями у пациентов моложе 65 лет с впервые выявленной ММ ВДХТ с АТ стволовых клеток должна рассматриваться в качестве предпочтительного варианта лечения. Проведение повторной трансплантации может быть показано больным, у которых не было получено полной ремиссии. Повторная трансплантация рекомендована пациентам при возникновении рецидива не ранее чем через 2 года после первой трансплантации, в случае если после нее был достигнут выраженный противоопухолевый эффект [24].

Роль аллогенной трансплантации у пациентов с ММ определена не до конца. Несмотря на успехи, достигнутые в развитии этого метода лечения, в настоящее время он остается экспериментальным.

Материалы и методы

Наше исследование проводилось на базе отделения трансплантации костного мозга РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Больным с впервые выявленной ММ или с рецидивами данного заболевания (n=18) после проведения индукционной ХТ назначался мелфалан в дозе 200 мг/м^2

с последующей АТ стволовых клеток. 13 больным был проведен 1 курс ВДХТ, 5 — 2 курса. Медиана возраста больных составила 52 года (от 36 до 58 лет). У всех больных была выявлена массивная остеодеструкция. Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

Оценка эффекта проводилась в соответствии со следующими критериями, рекомендованными Европейской ассоциацией центров трансплантации костного мозга (EBMT).

- Полная ремиссия отсутствие патологических иммуноглобулинов в моче и сыворотке крови при иммуногистохимическом и иммунофлюоресцентном исследованиях, число плазматических клеток в КМ не превышает 5%, исчезновение мягкотканного компонента (при наличии плазмоцитомы до лечения).
- Очень хороший частичный ответ — патологический белок определяется в сыворотке или моче с помощью иммунофиксации, но не методом электрофореза, снижение уровня патологических иммуноглобулинов на 90% и более, уровень патологического белка в суточной моче <100 мг.
- Частичная ремиссия снижение уровня патологического иммуноглобулина в сыворотке более чем на 50%, в моче — на 90% (или содержание его в суточной моче <200 мг).

Все пациенты до проведения высокодозного этапа получили курсы ХТ в стандартных дозах. На первом этапе всем больным назначали 3 курса терапии по схеме VAD. В результате у 15 пациентов была достигнута частичная ремиссия заболевания. В связи с неэффективностью терапии по схеме VAD 3 больным проведено лечение с включением велкейда, доксорубицина и дексаметазона (2 курса), у них также достигнута частичная ремиссия.

Сбор ПСК осуществлялся после проведения мобилизующего курса цитостатиков у 16 пациентов (14 больным введен циклофосфан в дозе 4 г/м^2, 2 прошли курс терапии по схеме EDAP: этопозид — 100 мг/м^2 в 1—4-й день в/в, дексаметазон — 40 мг в 1—5-й день, цитарабин — 1 г/м^2 на 5-й день, цисплатин — 25 мг/м^2 в 1—4-й день), с 5-го дня после окончания введения цитостатиков больным вводился колониестимулирующий фактор (КСФ) в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки. При восстановлении гемопоэза, после прохождения надира и достижения уровня лейкоцитов >3×10^9/л, определялся уровень CD34$^+$ клеток в ПК. Сбор ПСК начинался в случае наличия одного из нижеперечисленных условий:

— содержание CD34$^+$-клеток >10/мкл ПК.

— содержание CD34$^+$-клеток <10/мкл, но >5/мкл ПК на протяжении 2 дней и более на фоне продолжающейся мобилизации и роста уровня лейкоцитов.

У 2 пациентов сбор ПСК осуществлялся в фазе стабильного гемопоэза, КСФ назначался при уровне лейкоцитов >3,0×10^9/л в дозе 5 мкг/кг 2 раза в сутки. Сбор начинался на 5-е сутки от начала введения КСФ.

У 17 больных было получено необходимое для проведения трансплантации количество гемопоэтического материала (>2×10^6/кг CD34$^+$-клеток): от 2,26 до 17 (медиана 10,4×10^6/кг CD34$^+$-клеток), у 1 больного достигнуто субоптимальное число CD34$^+$ 1,73×10^6/кг CD34$^+$-клеток. После ВДХТ больным было реинфузировано от 1,73 до 5,5×10^6/кг аутологичных криоконсервированных CD34$^+$ клеток.

В качестве режима кондиционирования перед проведением АТПСК всем больным вводился мелфалан в дозе 200 мг/м^2. После реинфузии гемопоэтического материала у всех больных отмечено стабильное восстановление гемопоэза. Длительность нейтропении и тромбоцитопении IV степени не превышала 13 дней (рис. 1, 2).

Нейтропения протекала без каких-либо признаков инфекции у 5 (21,7%) больных, у 12 (52%) пациентов отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр (без признаков клинически и микробиологически документированной инфекции), у 5 (21,7%) клинически документированная инфекция (нейтропенический энтероколит), у 1 больного — бактериемия, обусловленная наличием кишечной палочки.

Ни у одного пациента не зафиксировано геморрагических осложнений. В результате лечения у всех больных отмечен противоопухолевый эффект, в том числе у 6 пациентов достигнута полная ремиссия, у 12 наблюдалось нарастание положительной динамики в пределах частичной ремиссии. Медиана ОВ составила 55,4 (29—81) мес, медиана времени до прогрессирования — 33,1 (26—40) мес (рис. 3).

Таблица **3**. *Характеристика больных, включенных в исследование*

Параметры	Показатели
Возраст	Медиана — 56 лет (36—58 мес)
Пол (м/ж)	14/4
Стадия заболевания, *n* (%)	
I	2 (11,1)
II	1 (5,5)
III	15 (83,3)
Патологический Ig в сыворотке, *n*	
Ig G каппа/Ig G ламбда	9/5
Ig A	1
Отсутствовал	3
Белок Бенс-Джонса, *n*	17
Индукционная ХТ, *n*	
3 курса VAD	15
3 курса VAD + прогрессирование + 2 курса велкейд + дексаметазон	3
Статус перед сбором ПСК ЧР, *n* (%)	18 (100)

Ig — иммуноглобулин; VAD — винкристин, доксорубицин, дексаметазон; ЧР — частичная ремиссия.

Обсуждение

В последние десятилетия использование мелфалана в высоких дозах с последующей АТ клеток-предшественников гемопоэза стало стандартом терапии при впервые

выявленной симптоматической миеломе у пациентов моложе 65 лет без выраженной сопутствующей патологии. Этот метод лечения позволил достичь увеличения БСВ и ОВ по сравнению со стандартной ХТ, с медианой ОВ, достигающей, по данным разных исследователей, 52—56 мес [8, 21, 25].

Результаты, полученные в нашей работе, не противоречат данным больших рандомизированных исследований медиана ОВ составила 55,4 (29—81) мес, медиана времени до прогрессирования — 33,1 (26—40) мес. Переносимость ВДХТ с АТПСК была удовлетворительной — не зафиксировано ни одного случая смерти, ассоциированной с лечением и развитием геморрагических осложнений, а частота клинически и микробиологически идентифицированной инфекции не превышала 25%.

Однако, несмотря на значительное увеличение ОВ при проведении ВДХТ с АТПСК по сравнению со стандартной ХТ, у подавляющего большинства пациентов возникает рецидив. В последние годы проводятся исследования по закреплению ремиссии, достигнутой после ВДХТ. К таким методикам относится донорская трансплантация КМ (иммунологическая реакция трансплантат против миеломы), применение бисфосфонатов или новых цитостатиков в качестве поддерживающей терапии. Последний подход с использованием бортезомиба [26], леналидомида [27] и особенно талидомида [28—31] оказался наиболее перспективным.

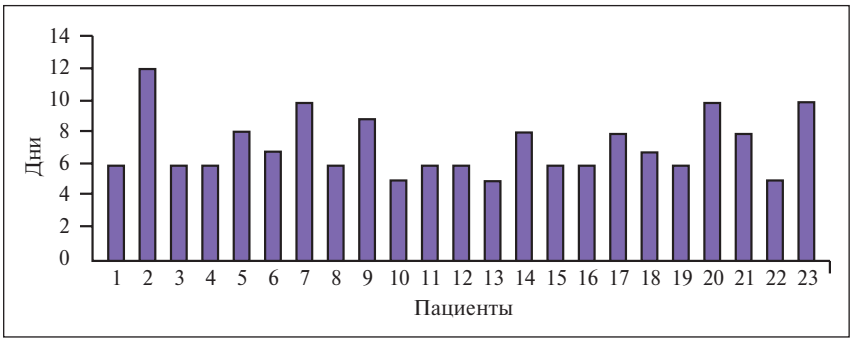

Рис. 1. *Длительность сохранения нейтропении <0,5×10⁹/л после проведения трансплантации*

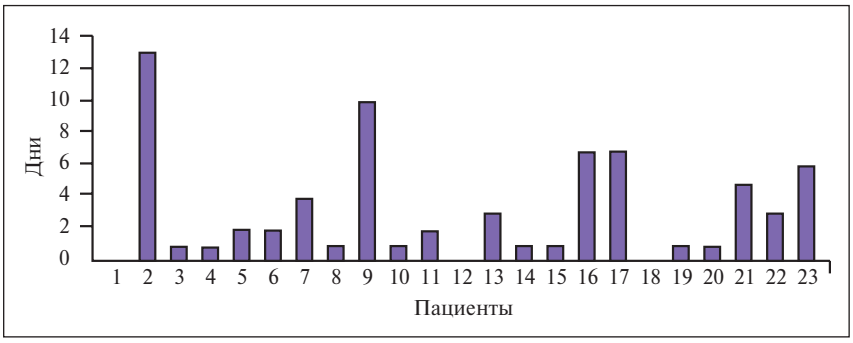

Рис. 2. *Длительность сохранения тромбоцитопении <50 000 в 1 мкл*

В исследование M. Attal и соавт. [32] были включены 597 пациентов с диагнозом ММ в возрасте моложе 65 лет. Через 2 мес после проведения АТ больные были рандомизированно разделены на 3 группы: в 1-й группе поддерживающая терапия не проводилась, во 2-й назначался бисфосфонат (памидронат), в 3-й — комбинация паминдроната и талидомида. Полная или хорошая частичная ремиссия были достигнуты у 55% больных в 1-й группе, у 57% — во 2-й и у 67% — в 3-й (p=0,03). Трехлетняя БСВ — 36, 37 и 52% соответственно (p=0,009). ОВ через 4 года после постановки диагноза ММ составила 77% в 1-й группе, 74% во 2-й и 87% в 3-й (p<0,04) [32]. В другом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность назначения талидомида в дозе 200 мг в комбинации с преднизолоном по сравнению с монотерапией преднизолоном у пациентов с ММ, перенесших ВДХТ с АТПСК. Через 12 мес наблюдения полная ремиссия сохранялась у 83% больных, получавших талидомид, и у 52% из группы контроля. Двухлетняя БРВ составила 63 и 36% соответственно (p<0,001). Трехлетняя ОВ — 86 и 75% (p=0,02).

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, в которое были включены 195 пациентов моложе 60 лет с впервые диагностированной миеломой. Больным 1-й группы (n=97) была проведена двойная трансплантация, пациентам 2-й группы (n=98) — одинарная трансплантация с последующей поддерживающей терапией талидомидом. Эффективность терапии оказалась значительно выше в группе больных, получавших поддерживающую терапию: 3-летняя БРВ составила 85% по сравнению с 57% в группе с двойной АТПСК (p=0,02), ОВ — 85 и 65% соответственно (p=0,04) [33].

Заключение

ВДХТ с аутологичной АТПСК является методом выбора у больных с симптоматической ММ. Сочетание АТПСК с последующей поддерживающей терапией талидомидом, возможно, позволит дополнительно увеличить как БРВ, так и ОВ этой категории больных.

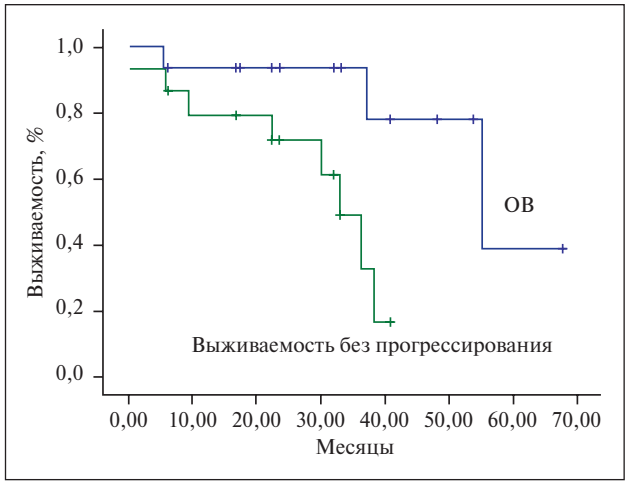

Рис. 3. *Выживаемость после проведения АТ*

Литература

1. Alexanian R., Haut A., Khan A.U. et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969;208:1680—5.
2. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. J Clin Oncol 1998;16:3832—42.
3. Thomas E.D., Lochte H.L. Jr., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957;257:491—6.
4. Osserman E.F., DiRe L.B., DiRe J. et al. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma. Acta Haematol 1982;68:215—23.
5. Fefer A., Cheever M.A., Greenberg P.D. Identical twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers. J Natl Cancer Inst 1986;76:1269—73.
6. Gahrton G., Tura S., Flesch M. et al. Bone marrow transplantation in multiple myeloma: report from the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. Blood 1987;69:1262—4.
7. McElwain T.J., Powles R.L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. Lancet 1983;2:822—4.
8. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma: Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996;335:91—7.
9. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349(26):2495—502.
10. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Writing committee of the "Bologna 96" clinical trial. Single versus tandem autologous transplants in multiple myeloma: Italian experience. Proceedings of the IXth Myeloma Workshop. J Hematol 2003;4(Suppl 1):60.
11. Segeren C.M., Sonneveld P., van der Holt B. et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. Blood 2003;10:2144—51.
12. Fermand J.P., Marolleau J.P., Alberti C. et al. Single versus tandem high dose therapy supported with autologous stem cell transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a two by two designed randomized trial in 23 young patients with multiple myeloma. Blood 2001;98:815.
13. Einsele H., Schafer H.J., Hebart H. et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reducedintensity conditioning. Br J Haematol 2003;121:411—89.
14. Anderson K.C., Barut B.A., Ritz J. et al. Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. Blood 1991;77(4):712—20.
15. Anderson K.C., Andersen J., Soiffer R. et al. Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. Blood 1993;82(8):2568—76.
16. Reece D.E., Barnett M.J., Connors J.M. et al. Treatment of multiple myeloma with intensive chemotherapy followed by autologous BMT using marrow purged with 4- hydroperoxycyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 1993;11(2):139—46.
17. Rhodes E.G.H., Baker P.K., Duguid J.K.M. et al. A method for clinical purging of myeloma bone marrow using peanut agglutinin as an anti-plasma cell agent, in combination with cd19 monoclonal antibody. Bone Marrow Transplant 1992;10(6):485—9.
18. Dimopoulos M.A., Hester J., Huh Y. et al. Intensive chemotherapy with blood progenitor transplantation for primary resistant multiple myeloma. Br J Hematol 1994;87:730—4.
19. Fermand J.P., Chevret S., Levy Y. et al. The role of autologous blood stem cells in support of high-dose therapy for multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1992;6(2):451—62.
20. Fermand J.P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy (HDT) and autologous blood stem cell transplantation (ABSCT) versus conventional chemotherapy with HDT rescue in multiple yeloma (MM): results of a prospective randomized trial. Blood 1995;86(10 Suppl 1):205.
21. Fermand J.P., Ravaud P., Chevret S. et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: preliminary results of a randomized trial involving 167 patients. Stem Cells 1995;13(Suppl 2):156—9.
22. Kyle R.A. High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview. Semin Oncol 1999;26(1):74—83.
23. Barlogie B., Kyle R., Anderson K. et al. Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m2 + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of intergroup trial S9321. Blood 2003;102:42.
24. Sirohi B., Powles R., Mehta J. et al. The implication of compromised renal function at presentation in myeloma: similar outcome in patients who receive high-dose therapy: a single-center study of 251 previously untreated patients. Med Oncol 2001;18:39—49.
25. Child J.A., Morgan G.J., Davies F.E. et al.; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348(19):1875—83.
26. Jagannath S. XIth International Myeloma Workshop and the IVth International Workshop on Waldenstr?m's Macroglobulinemia. The role of bortezomib in myeloma patients eligible for high-dose therapy. Haematologica 2007;92(Suppl 2):abstr 5.3.
27. Chustecka Z. Lenalidomide can significantly extend survival in multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357:2123—42.
28. Feyler S., Jackson G., Rawstron A. et al. Thalidomide maintenance following high dose therapy in multiple myeloma: A UK Myeloma Forum Phase II study. Blood 2003;102(Suppl 1):2558.
29. Goldschmidt H., Sonneveld P., Cremer F.W. et al. Joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomised trial on the effect of thalidomide as part of a high dose therapy regimen and as maintenance treatment for newly diagnosed myeloma patients. Ann Hematol 2003;82:654—9.
30. Attal M., Harousseau J.L., Leyvraz S. et al. Maintenance treatment with talidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a propective randomized study of the Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM 99 02). Blood 2004;104:155a.
31. Sahebi F., Somlo G., Kogut N.M. et al. Feasibility and toxicity of maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma. Blood 2003;102(Suppl 1):3662.
32. Attal M., Harousseau J.-L., Leyvraz S. et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108(10):3289—94.
33. Spencer A., Prince H.M., Roberts A. et al. Thalidomide improve survivals when use after ASCT. Hematologica 2007;92:153.