

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью

Опыт одного центра

Ю.И. Ключагина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Е.Г. Громова³, Т.Т. Валиев^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Ивановна Ключагина klyuchagina92@mail.ru

Введение. Почечная недостаточность – фактор неблагоприятного прогноза течения множественной миеломы (ММ), негативно влияющий на показатели общей выживаемости. Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ассоциировано с повышенным риском развития осложнений и летальности, связанной с ауто-ТГСК, что может лимитировать ее выполнение в популяции пациентов с ММ и почечной недостаточностью, особенно у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью (ГДЗПН).

Цель исследования – проанализировать эффективность и спектр нежелательных явлений при проведении высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у пациентов с впервые выявленной ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 7 пациентов с впервые выявленной ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН, которым выполнена ауто-ТГСК.

Результаты. При оценке статуса ММ на 100-й день после ауто-ТГСК полная ремиссия достигнута у 2 (28,6 %) пациентов, очень хорошая частичная ремиссия – у 4 (57,1 %), частичная ремиссия – у 1 (14,3 %). При оценке почечного ответа через 100 дней после проведения ауто-ТГСК у 6 (85,7 %) пациентов достигнут полный почечный ответ, у 1 (14,3 %) сохранился минимальный почечный ответ. Проведение ауто-ТГСК привело к улучшению как гематологического, так и почечного ответа у 1 (14,3 %) пациента, гематологического ответа – у 2 (28,6 %) пациентов. При медиане наблюдения 19 мес медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 43 и 81 мес соответственно. В раннем посттрансплантационном периоде наиболее часто диагностировались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %). В исследуемой группе больных летальность, связанная с выполнением ауто-ТГСК, отсутствовала.

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК – эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН.

Ключевые слова: множественная миелома, гемодиализзависимая почечная недостаточность, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Ключагина Ю.И., Зейналова П.А., Громова Е.Г., Валиев Т.Т. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, осложненной в дебюте гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Опыт одного центра. Онкогематология 2024;19(3):112–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience

Yu. I. Kliuchagina¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, E. G. Gromova³, T. T. Valiev^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Yulia Ivanovna Kliuchagina klyuchagina92@mail.ru

Background. Renal failure (RF) is unfavorable prognostic factor for the multiple myeloma (MM) patients, negatively affecting overall survival. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is associated with an increased risk of HSCT-related complications and mortality, which may limit its implementation in MM patients with RF, especially in patients with severe RF requiring hemodialysis.

Aim. To analyze the effectiveness and adverse events of high-dose chemotherapy followed by auto-HSCT in newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis.

Materials and methods. We analyzed the data of 7 newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis, who received auto-HSCT.

Results. Complete remission achieved 2 (28.6 %) patients, very good partial remission – 4 (57.1 %) patients, partial remission – 1 (14.3 %) patient on the 100th day after auto-HSCT. Complete renal response achieved 6 (85.7 %) patients, 1 (14.3 %) patient remained a minimal renal response. Auto-HSCT led to an improvement in both hematological and renal responses in 1 (14.3 %) patient, hematological response – in 2 (28.6 %) patients. With a median follow-up of 19 months, median progression-free survival and overall survival were 43 and 81 months, respectively. In the early post-transplant period, febrile neutropenia (71.4 %) and grade III–IV mucositis (71.4 %) were most often diagnosed. In the study group of patients, there was no auto-HSCT-related mortality.

Conclusion. Auto-HSCT is an effective and safe method of treating newly diagnosed MM patients with severe RF requiring hemodialysis.

Keywords: multiple myeloma, hemodialysis-dependent renal failure, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Kliuchagina Yu.I., Zeynalova P.A., Gromova E.G., Valiev T.T. Autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis. A single-center experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):112–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-112-121>

Введение

Почечная недостаточность (ПН) — одно из наиболее частых осложнений течения симптоматической множественной миеломы (ММ). На момент диагностирования ММ ПН выявляют у 20–50 % больных, при этом 2–4 % пациентов уже в дебюте заболевания имеют показания для проведения сеансов гемодиализа (ГД) [1]. Нарушение почечной функции входит в критерии симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, поражение почек, анемия, остеодеструкция) и является одним из показаний для начала противоопухолевой терапии. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) к критериям повреждения почек при ММ относят повышение уровня креатинина >2 мг/дл (177 мкмоль/л) или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин. Для расчета СКФ рекомендовано применение формулы CKD-EPI [2].

Почечную недостаточность относят к факторам неблагоприятного прогноза течения ММ. Наличие ПН негативно влияет на показатели общей выживаемости (ОВ), оказывает влияние на выбор противоопухолевой терапии как на этапе индукции, так и при последующих рецидивах, ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных явлений, связанных с лечением, ранней летальностью [3–5]. По результатам анализа данных 13 национальных регистров медиана ОВ

пациентов с ММ и гемодиализзависимой ПН (ГДЗПН) не превышает 1 года [6]. Снижение СКФ <30 мл/мин или ГДЗПН часто являются критериями исключения при наборе пациентов с ММ для участия в рандомизированных клинических исследованиях, следовательно, пациенты имеют ограниченный доступ к инновационным препаратам (данные в основном получены из ретроспективных исследований). Наличие почечного повреждения приводит к более длительной госпитализации пациента и повышенным финансовым затратам на его терапию, ухудшает качество жизни [7].

Поражение почек у пациентов с ММ в первую очередь связано с токсическим действием свободных легких цепей (СЛЦ) на структуры нефрона [2, 8]. Самая частая причина развития ПН при ММ — миеломная каст-нефропатия, которая развивается, когда избыточная секреция СЛЦ превышает способность клеток канальцев их реабсорбировать и катаболизировать [9]. В дистальных сегментах нефрона СЛЦ взаимодействуют с белком Тамма–Хорсфалла (также известного как уромодулин), в результате чего образуются цилиндры, которые приводят к блокированию кровотока в клубочках, атрофии проксимальных канальцев и развитию тубулоинтерстициального фиброза [10, 11]. Также СЛЦ оказывают прямое токсическое действие на клетки проксимальных канальцев посредством выработки перекиси водорода, усиления синтеза прово-

спалительных цитокинов (интерлейкины 6, 8, фактор некроза опухоли α) и активации путей NF- κ B, MAPK, STAT, приводящих к окислительному стрессу, апоптозу и фиброзу [12].

Почечная недостаточность, вызванная миеломной каст-нефропатией, потенциально обратима, поэтому основная цель терапии — восстановление почечной функции. Незамедлительно должна быть инициирована противоопухолевая, симптоматическая терапия, рассмотрен вопрос об экстракорпоральной элиминации нефротоксичных СЛЦ. Достижение почечного ответа (ПО) и независимости от ГД коррелирует с улучшением ОВ, приводит к повышению качества жизни пациентов, позволяет применять эффективную противоопухолевую терапию препаратами, не требующими коррекции доз в зависимости от СКФ [13]. Необратимость ПН ассоциирована со снижением показателей ОВ у пациентов с ММ [14]. Внедрение в лечебный процесс новых препаратов, таких как ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, привело к улучшению как показателей ОВ, так и почечной функции, особенно по сравнению со стандартной химиотерапией [3, 13]. Для системной противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, рекомендовано применение препаратов, не требующих модификации доз в зависимости от уровня СКФ. Это, прежде всего, высокие дозы дексаметазона и ингибитор протеасом бортезомиб [15]. Бортезомиб — первый в своем классе селективный и обратимый ингибитор протеасомы 26S — мультисубъединичного протеина, который разрушает белки, участвующие во множестве клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, активацию факторов транскрипции и апоптоз, и обладает антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Препарат оказывает противоопухолевое действие главным образом за счет ингибирования пути активации NF- κ B, связанного с клеточной пролиферацией, апоптозом и ангиогенезом [16]. Бортезомиб не метаболизируется почками, наличие ПН не влияет на его безопасность и эффективность. При применении бортезомиба не требуется коррекции дозы в зависимости от СКФ и от необходимости проведения ГД [17]. В настоящее время внедрение моноклональных антител к CD38 в схемы терапии пациентов как с впервые выявленной (ВВ) ММ, так и с ее рецидивом ведет к улучшению результатов лечения. Данные клинических случаев и серий клинических случаев терапии с включением даратумаба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ и ПН, в том числе ГДЗПН, продемонстрировали безопасность и эффективность его применения с уменьшением частоты сеансов ГД, достижения независимости от него [1, 18].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) на основе мелфалана 200 мг/м² с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается лечебным стандартом и должна

быть выполнена всем кандидатам на трансплантацию в 1-й линии терапии ММ [19]. Нарушение почечной функции, в том числе ГДЗПН, не является противопоказанием для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК [2]. В эру индукционных схем противоопухолевой терапии на основе бортезомиба или моноклональных антител к CD38 уровень летальности, связанной с ауто-ТГСК, практически не отличается от показателей пациентов без нарушения почечной функции [20–22]. Проведение ауто-ТГСК при ПН коррелирует с улучшением почечной функции примерно у трети пациентов и достижением независимости от ГД у четверти [23, 24]. При СКФ <30 мл/мин/1,73 м² рекомендована редукция дозы мелфалана до 100–140 мг/м² [1].

В настоящей статье представлен опыт проведения ВДХТ с ауто-ТГСК больным ВВ ММ, у которых в дебюте проводились сеансы ГД.

Цель исследования — проанализировать эффективность и спектр нежелательных явлений при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у пациентов с ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН (СКФ (СКД-EPI) <15 мл/мин/1,73 м²).

Материалы и методы

За период наблюдения с 2000 по 2020 г. в условиях клиники НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина получили комплексное лечение 39 пациентов с диагнозом ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²). Из них 29 (74,4 %) пациентов были моложе 65 лет и рассматривались как потенциальные кандидаты для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Однако 3 (10,3 %) пациента умерли в процессе проведения индукционной противоопухолевой терапии, у 8 (27,6 %) пациентов наилучшим ответом на терапию 1-й линии было достижение стабилизации ММ, у 6 (20,7 %) — прогрессирование, у 5 (27,6 %) выполнение ауто-ТГСК было противопоказано из-за декомпенсации сопутствующей патологии.

В итоге ауто-ТГСК проведена у 7 (24,1 %) пациентов (4 мужчин, 3 женщины), медиана возраста составила 52 (46–59) года. Для расчета СКФ использовали формулу СКД-EPI [25]. Диагноз устанавливали согласно критериям IMWG 2014 г. [26]. При диагностировании ММ ранее 2014 г. ретроспективно проводили ревизию диагноза согласно современным критериям. Оценку противоопухолевого ответа и ПО проводили согласно критериям IMWG 2016 г. [2, 27]. Гематологический ответ (ГО) и ПО оценивали по окончании индукционного этапа противоопухолевой терапии, через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК и далее согласно графику наблюдений.

Индукционную противоопухолевую терапию, заместительную почечную терапию, ауто-ТГСК проводили в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все пациенты подписали информированное согласие. Сбор инициальных данных включал анамнез, физикальный осмотр, результаты лабораторных исследо-

ваний — уровень гемоглобина, $\beta 2$ -микроглобулина, кальция, креатинина, лактатдегидрогеназы, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, уровень СЛЦ в сыворотке крови, данные визуализационных методов исследования (рентгенологическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная

томография, совмещенная с компьютерной томографией), данные молекулярно-генетических исследований, выполненных с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием зондов к $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del(17p)$. Сеансы ГД выполняли на оборудовании Fresenius (Германия) с использованием стационарного (4008) либо мобильного (Multifiltrat) варианта. Всем

Таблица 1. Общая характеристика первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ($n = 7$)

Table 1. General characteristics of primary hemodialysis-dependent multiple myeloma patients who received autologous hematopoietic stem cell transplantation ($n = 7$)

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	52 (36–59)	Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	84,4 (51–113)
Число мужчин, n (%) Male, n (%)	4 (57,1)	Уровень кальция в сыворотке крови >2,65 ммоль/л, n (%): Blood calcium level >2.65 mmol/L, n (%)	5 (71,4)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%):		Уровень $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л, n (%): $\beta 2$ -microglobulin level ≥ 5.5 mg/L, n (%)	4 (57,1)
2	3 (42,9)	Медиана уровня лактатдегидрогеназы (диапазон), ЕД/л Median lactate dehydrogenase level (range), U/L	412,3 (171–521)
3	4 (57,1)	Медиана уровня креатинина (диапазон), мкмоль/л Median creatinine level (range), μ mol/L	614,9 (351–978)
Тип М-протеина, n (%): M-protein type, n (%):		Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	9,19 (4–14)
A	1 (14,3)	Цитогенетический риск, n (%): Cytogenetic risk, n (%):	
G	3 (42,9)	высокий*	1 (14,3)
D	1 (14,3)	high*	
G + A	1 (14,3)	стандартный	5 (71,4)
только СЛЦ only FLC	1 (14,3)	нет данных no data	1 (14,3)
Медиана уровня М-протеина (диапазон), г/л Median M-protein level (range), g/L	34,9 (1–67,11)	Остеодеструктивный синдром, n (%): Osteodestructive syndrome, n (%):	7 (100)
Тип СЛЦ, n (%): FLC type, n (%):		экстрamedулярные плазмочитомы extramedullary plasmacytomas	0
κ	6 (85,7)	плазмочитомы кости bone plasmacytomas	1 (14,3)
λ	1 (14,3)	Медиана плазматических клеток в миело- грамме (диапазон), % Median plasma cells count in bone marrow (range), %	49,3 (23–71)
Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови (диапазон), мг/л Median FLC level in blood (range), mg/L	36678,6 (1330–77670)		
Медиана уровня белка Бенс-Джонса в моче (диапазон), г/сут Median level of Bence-Jones protein in urine (range), g/day	3,5 (0,043–10,5)		
Стадия по Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%):			
IIIB	7 (100)		
Стадия по ISS, n (%): ISS staging, n (%):			
II	3 (42,9)		
III	4 (57,1)		
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS staging, n (%):			
II	3 (42,9)		
III	3 (42,9)		
нет данных no data	1 (14,3)		

*Наличие $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$.

Примечание. ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; СЛЦ — свободные легкие цепи; ISS — Международная система стадирования; R-ISS — пересмотренная Международная система стадирования. * $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$ presence.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; FLC — free light chains; ISS — International Staging System, R-ISS — Revised International Staging System.

больным в период проведения сеансов ГД проводили индукционную противоопухолевую терапию без коррекции доз лекарственных препаратов с использованием режимов VCD (бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон), VCP (бортезомиб + циклофосфан + преднизолон), VAD (винкристин + доксорубицин + дексаметазон). Во избежание фильтрационных потерь и в целях сохранения необходимой эффективной концентрации применяемых лекарственных препаратов их введение проводили после завершения сеанса ГД [28]. Время до приживления нейтрофилов определяли как 1-й из 2 последовательных дней, в течение которых уровень нейтрофилов был выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Время до приживления тромбоцитов определяли как 1-й из 2 последовательных дней, когда уровень тромбоцитов достигал $20 \times 10^9/\text{л}$ без необходимости трансфузии тромбоконцентрата в течение 5-дневного периода. Степень тяжести нежелательных явлений определяли согласно критериям CTCAE, Version 5.0 [29]. Медиана наблюдения за пациентами на момент проведения анализа составила 19 (1–125) мес.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Четыре (57,1 %) пациента были мужского пола. У 3 (42,9 %) пациентов определялась секреция парапротеина G, у 1 (14,3 %) пациента детектирована секреция только СЛЦ. У 6 (85,7 %) пациентов преобладала секреция СЛЦ типа к. Медиана уровня СЛЦ в сыворотке крови составила 36678,6 (1330–77670) мг/л. Медиана уровня белка Бенс-Джонса в моче составила 3,5 г/сут. У 7 (100 %) пациентов диагностирована стадия ИВВ по Durie–Salmon. У 6 (85,7 %) пациентов проведено стадирование по системе R-ISS ввиду отсутствия данных о цитогенетическом исследовании или уровне лактатдегидрогеназы в дебюте заболевания у 1 (14,3 %) пациента, при этом III стадия диагностирована у 3 (42,9 %) больных. Гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови $>2,65$ ммоль/л) наблюдалась в 5 (71,4 %) случаях. Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови $\geq 5,5$ мг/л выявлен у 4 (57,1 %) пациентов, медиана уровня лактатдегидрогеназы составила 412,3 Ед/л. Медиана уровня креатинина на момент диагностики ММ составила 614,9 мкмоль/л. Медиана значений СКФ (СКД-EPI) в дебюте ММ составила 9,19 (4–14) мл/мин/1,73 м². Цитогенетическое исследование методом FISH выполнено у 6 (85,7 %) пациентов. При этом у 1 (14,3 %) пациента выявлена транслокация t(4;14), относящаяся к группе высокого цитогенетического риска. У 2 (28,4 %) пациентов выявлена транслокация t(11;14). Остеодеструктивный синдром подтвержден различными методами визуализации у 100 % пациентов, у 1 (14,3 %) диагностированы костные плазмцитомы. Медиана уровня плазматических клеток по данным миелограммы составила 49,3 %, у 2 (28,6 %) пациентов число плазматических клеток в дебюте превышало 60 %.

Статистический анализ. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывали от начала противоопухолевой терапии до рецидива, прогрессирования

ММ или смерти от любой причины. ОВ оценивали от даты начала противоопухолевой терапии до даты смерти от любой причины или последнего контакта с больным. Пациенты, у которых не произошло события, цензурировались на момент последнего визита. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера. Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программ IBM SPSS Statistics v.23.0 и StatTech v.4.0.4 (ООО «Статтех», Россия). Полученные данные оформляли графически. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные данные о процедуре программного ГД представлены в табл. 2. Медиана времени от начала ГД до старта противоопухолевой терапии составила 1 (0–9) день. При этом в среднем требовалось проведение 18 (3–49) сеансов до достижения независимости от ГД. Медиана времени до достижения независимости от ГД составила 39 (4–115) дней. У 4 (57,1 %) пациентов применяли полисульфоновые фильтры

Таблица 2. Основные данные о проводимой процедуре гемодиализа

Table 2. General characteristics of the hemodialysis

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана времени от старта гемодиализа до начала индукционной терапии (диапазон), дни Median time from the start of hemodialysis to the start of induction therapy (range), days	1 (0–9)
Медиана числа сеансов гемодиализа (диапазон) Median number of hemodialysis sessions (range)	18 (3–49)
Медиана времени до достижения независимости от гемодиализа (диапазон), дни Median time to independence from hemodialysis (range), days	39 (4–115)
Достижение независимости от сеансов гемодиализа через 3 мес, n (%) Achieving independence from hemodialysis after 3 months, n (%)	7 (100)
Использование селективных мембран EMiC2, n (%) Use of selective EMiC2 membranes, n (%)	4 (57,1)
Биопсия подкожной жировой клетчатки, n (%) Subcutaneous fat biopsy, n (%)	1 (14,3)
Биопсия почки, n (%) Kidney biopsy, n (%)	2 (28,6)
Осложнения при проведении сеансов гемодиализа, n (%) Complications of hemodialysis, n (%)	0

Таблица 3. Основные характеристики индукционной противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой (n = 7)

Table 3. General characteristics of induction therapy and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis

Параметр Parameter	Значение Value
Индукционная терапия, n (%): Induction therapy, n (%):	
VCD	3 (42,9)
VCP	2 (28,6)
VAD	2 (28,6)
Медиана числа циклов индукционной терапии до выполнения ауто-ТГСК (диапазон), n Median number of induction therapy cycles before auto-HSCT (range), n	5 (3–6)
Индукционная летальность (первые 60 дней), n (%) Induction mortality (first 60 days), n (%)	0
Медиана времени от начала индукции до ауто-ТГСК (диапазон), дни Median time from the start of induction therapy to auto-HSCT (range), days	247 (150–313)
Сбор ГСК с использованием циклофосфамида, n (%) HSC collection using cyclophosphamide, n (%)	3 (42,9)
Медиана заготовленных ГСК (диапазон), $\times 10^6$ /кг CD34 ⁺ -клеток Median HSC (range), $\times 10^6$ /kg CD34 ⁺ cells	6,6 (3,16–18,84)
Доза мелфалана, n (%): Melphalan dose, n (%):	
120 мг/м ² *	1 (14,3)
120 мг/м ² *	
140 мг/м ²	2 (28,6)
140 мг/м ²	
200 мг/м ²	4 (57,1)
200 мг/м ²	
Тандемная ауто-ТГСК, n (%) Tandem auto-HSCT, n (%)	1 (14,3)
Поддерживающая терапия, n (%): Maintenance therapy, n (%):	
леналидомид lenalidomide	4 (57,1)
интерферон interferon	1 (14,3)
нет no	2 (28,6)

*Режим кондиционирования: мелфалан 120 мг/м² + бендамустин 100 мг/м².

Примечание. VCD – бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон; VCP – бортезомиб + циклофосфан + преднизолон; VAD – винкристин + доксорубин + дексаметазон; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.

*Conditioning regimen: melphalan 120 mg/m² + bendamustine 100 mg/m².

Note. VCD – bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VCP – bortezomib + cyclophosphamide + prednisolone; VAD – vincristine + doxorubicin + dexamethasone; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; HSC – hematopoietic stem cells.

ЕМiC2 (Fresenius, Германия) с площадью поверхности мембраны 1,8 м² и способностью фильтрации веществ с молекулярной массой до 60 000 Да. Биопсию подкожной жировой клетчатки для исключения AL-амилоидоза выполнили 1 (14,3 %) пациенту, биопсию почки – 2 (28,6 %) пациентам. Во всех 2 случаях по результатам иммуногистохимического исследования биоптата почки подтверждена миеломная каст-нефропатия. Проведение ГД не сопровождалось развитием каких-либо осложнений.

Сведения об особенностях проведения индукционной противоопухолевой терапии и ауто-ТГСК представлены в табл. 3. В качестве индукционной терапии у 5 (71,4 %) пациентов использовались бортезомибсодержащие режимы (VCD, VCP). У 3 (42,9 %) пациентов химиомобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови проводились с использованием циклофосфамида 4 г/м². Медиана числа заготовленных CD34⁺-клеток составила $6,55 \times 10^6$ /кг. Предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² проведено у 4 (57,1 %) пациентов, в дозе 140 мг/м² – у 2 (28,6 %). У 1 пациентки режим кондиционирования включал мелфалан 120 мг/м² и бендамустин 100 мг/м². Однократная ауто-ТГСК выполнена у 6 (86,7 %) пациентов, тандемная – у 1 (14,3 %).

Перед этапом ауто-ТГСК полная ремиссия (ПР) достигнута у 1 (14,3 %) пациента, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 3 (42,9 %), частичная ремиссия (ЧР) – у 3 (42,9 %). При оценке статуса ММ на 100-й день после ауто-ТГСК ПР достигнута у 2 (28,6 %) пациентов, ОХЧР – у 4 (57,1 %), ЧР сохранялась у 1 (14,3 %) пациента. У 3 (42,9 %) пациентов отмечено углубление ГО: 1 (14,3 %) пациент с ОХЧР достиг ПР, 2 (28,6 %) пациента с ЧР достигли ОХЧР после этапа ауто-ТГСК. Через 1 год после выполнения ауто-ТГСК у 1 больного с ОХЧР достигнута ПР в процессе проведения поддерживающей терапии леналидомидом (рис. 1).

Согласно критериям IMWG в общей сложности общего ПО в процессе индукционной терапии достигли все 7 (100 %) пациентов, включая 5 (71,4 %) с полным ПО (ППО), 1 (14,3 %) с частичным ПО (ЧПО) и 1 (14,3 %) с минимальным ПО (МПО).

При оценке ПО через 100 дней после проведения ауто-ТГСК у 6 (85,7 %) пациентов достигнут ППО, у 1 (14,3 %) сохранялся МПО, при этом 1 (14,3 %) пациент с ЧПО достиг ППО (рис. 2).

У пациентки, достигшей ЧР и МПО (СКФ (СКД-ЕР) 18 мл/мин/1,73 м²) после этапа индукционной терапии, на всех других этапах сохранялись ЧР и МПО без улучшения ГО и ПО. ЧР сохранялась в течение 61 мес. У пациента с улучшением ГО до ОХЧР после выполнения ауто-ТГСК улучшились и показатели ПО с достижением ППО. Длительность ОХЧР составила 43 мес. Таким образом, проведение ауто-ТГСК привело к углублению как ГО, так и ПО у 1 (14,3 %) пациента, ГО – у 2 (28,6 %) пациентов.

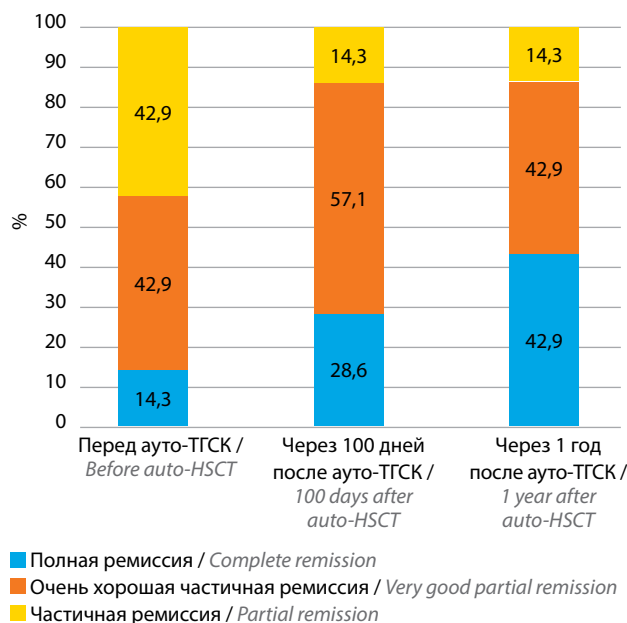


Рис. 1. Гематологический ответ на различных этапах терапии первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)
Fig. 1. Hematological response on various therapy phases in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis who received autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

При анализе инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов наиболее часто развивались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %) (рис. 3). Медиана времени до приживления нейтрофилов (уровень нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила 13 (9–15) дней, тромбоцитов (уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$) – 11 (9–16) дней. У 3 пациентов были показания к трансфузии эритроцитарной взвеси, медиана числа доз составила 2 (1–3), у 4 – к трансфузии тромбоконцентрата, медиана числа доз 3,5 (1–10). В среднем пациенты проводили в стационаре 27 (16–46) дней. В исследуемой группе не зафиксирована летальность, связанная с выполнением ауто-ТГСК.

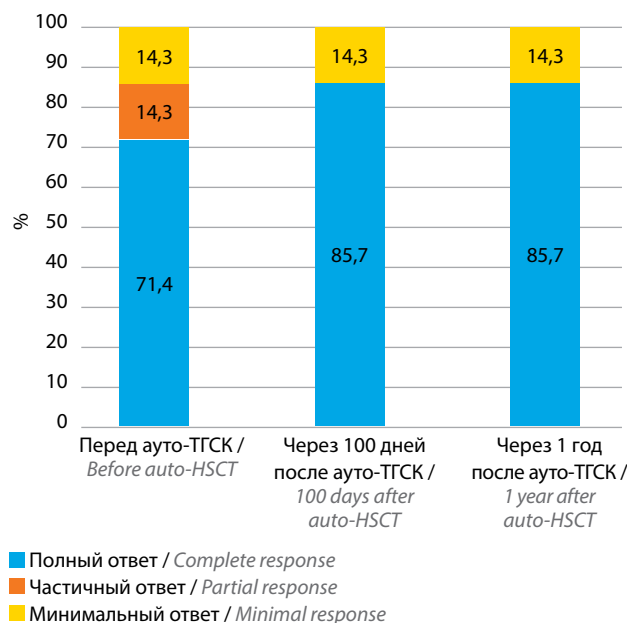


Рис. 2. Почечный ответ на различных этапах терапии первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой, которым выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)
Fig. 2. Renal response on various therapy phases in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis who received autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)

Медиана ВБП исследуемых пациентов составила 43 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 9–61 мес), 3-летняя ВБП – 68,6 % (95 % ДИ 21,3–91,2 %). Медиана ОВ составила 81 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 9–125 мес), 3-летняя ОВ – 68,6 % (95 % ДИ 21,3–91,2 %). При медиане наблюдения 19 (1–125) мес умерли 2 (28,6 %) пациента. У всех больных причиной смерти стал рецидив ММ, который развился у 1 пациента через 36 мес после выполнения ауто-ТГСК и у 1 через 18 мес после выполнения тандемной ауто-ТГСК с развитием подтвержденных гистологически экстрамедуллярных плазмочитом с поражением кожи головы, шеи, грудной клетки.

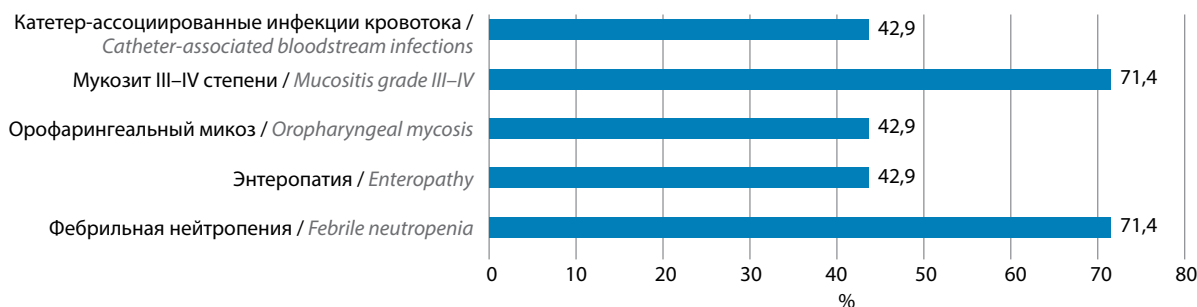


Рис. 3. Структура осложнений, развившихся в раннем посттрансплантационном периоде у первичных гемодиализзависимых больных множественной миеломой
Fig. 3. Complications in the early post-transplantation period in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal failure requiring hemodialysis

Обсуждение

Ранняя диагностика, незамедлительное начало индукционной противоопухолевой терапии, интенсивной сопроводительной терапии совместно с сеансами ГД для быстрого снижения уровня СЛЦ имеют решающее значение для успешного лечения пациентов с ВВ ММ, осложненной ГДЗПН. ПН — фактор неблагоприятного прогноза течения ММ, однако при разрешении ПН в процессе лечения прогноз существенно улучшается [5]. В качестве индукционной терапии ММ с ПН рекомендовано применение бортезомибсодержащих режимов. В данном исследовании в качестве индукции ремиссии у 5 (71,4 %) пациентов применялись режимы с включением бортезомиба. По результатам метаанализа, включающего данные 11 ретроспективных когортных исследований об эффективности бортезомиба у пациентов с ММ и ПН, частота достижения ГО и ПО была выше при проведении индукционной противоопухолевой терапии с включением бортезомиба. Общий ПО констатирован в 60,5 % случаев, при этом ППО достигнут у 54,5 % больных, получавших бортезомибсодержащую терапию [30].

Выполнение ВДХТ с ауто-ТГСК — стандарт терапии молодых пациентов с ВВ ММ. Сохранение ГДЗПН при достижении ГО не является противопоказанием для выполнения ауто-ТГСК. Проведение ауто-ТГСК способствует углублению противоопухолевого ответа в группе пациентов с ММ и ПН, в том числе ГДЗПН [31]. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на момент выполнения ауто-ТГСК рекомендовано снижение дозы мелфалана до 100–140 мг/м². Это обусловлено результатами исследований, которые показали одинаковую эффективность терапии как при использовании мелфалана в дозе 200 мг/м², так и при сниженной дозировке при более низком уровне токсичности [1]. В исследовании французской группы SFGM-TC, изучавшей выполнение ауто-ТГСК в 1-й линии у пациентов с ММ и ПН (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) на момент выполнения ауто-ТГСК, при многофакторном анализе доза мелфалана 140 мг/м² коррелировала с улучшением ВБП (75 мес, $p = 0,005$) по сравнению с дозой 100 мг/м² и > 140 мг/м² [20]. Соответственно, применение в качестве режима кондиционирования мелфалана в дозе 140 мг/м² — оптимальная опция у пациентов с ММ и ПН.

В нашем исследовании из 29 потенциальных кандидатов для проведения ауто-ТГСК в итоге процедура выполнена 7 (24,1 %) пациентам. Все пациенты на момент выполнения ауто-ТГСК достигли как минимум МПО и не нуждались в проведении заместительной почечной терапии. Два (28,6 %) пациента, достигшие ЧПО и МПО на этапе индукционной терапии, в качестве режима кондиционирования получили мелфалан в дозе 140 мг/м², еще у 1 пациентки доза мелфалана составила 120 мг/м² в рамках комбинации мелфалан 120 мг/м² + бендамустин 100 мг/м². Проведение ауто-ТГСК привело к улучшению как ГО, так и ПО

у 1 (14,3 %) пациента, ГО — у 2 (28,6 %) пациентов. Однако выполнение ауто-ТГСК ассоциировано с повышенным риском развития осложнений, в основном в отношении фебрильной нейтропении и мукозита III–IV степеней, что может лимитировать ее выполнение в популяции пациентов с ММ и ПН, особенно у пациентов, нуждающихся в проведении ГД. Также у пациентов с ПН, в отличие от пациентов без нее, в посттрансплантационном периоде чаще развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [32].

Безопасность и эффективность выполнения ауто-ТГСК у пациентов с ММ, осложненной ГДЗПН, изучены в ретроспективном исследовании DIADEM. С 1997 по 2017 г. в базе данных EBMT зарегистрировано 109 959 пациентов с ММ, которым была выполнена ауто-ТГСК, в том числе 118 пациентов с ГДЗПН. Медиана возраста составила 57 лет, 59 % пациентов — мужчины. У 110 пациентов проводились сеансы ГД, у 8 — перитонеальный диализ. У 57 % пациентов диагностирована ММ с вовлечением легких цепей. В качестве индукционной терапии 62 % пациентов получили бортезомибсодержащие схемы. Медиана ВБП после выполнения ауто-ТГСК составила 35 мес, медиана ОВ — 102 мес. После выполнения ауто-ТГСК 20 % пациентов перестали нуждаться в проведении ГД. Показатели 30-дневной и 100-дневной летальности, связанной с проведением ауто-ТГСК, составили 0,0 и 0,9 % соответственно. Низкие показатели летальности, связанной с трансплантацией, а также высокие показатели ВБП и ОВ подтверждают целесообразность выполнения ауто-ТГСК у пациентов с ГДЗПН [33].

В нашем исследовании наиболее часто в раннем посттрансплантационном периоде наблюдались фебрильная нейтропения (71,4 %) и мукозит III–IV степеней (71,4 %). Эти результаты сопоставимы с ранее опубликованными [34, 35].

Анализ имеет ряд ограничений. Исследование носит ретроспективный характер, из-за небольшой выборки не удалось изучить возможную корреляцию между исходными прогностическими характеристиками и достижением противоопухолевого ответа и ПО. В анализируемой выборке не было случаев, когда ВДХТ с последующей ауто-ТГСК выполнялась пациентам, у которых сохранялась потребность в проведении сеансов ГД на момент выполнения ауто-ТГСК.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что выполнение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК — эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ВВ ММ, протекающей в дебюте с ГДЗПН. В исследуемой группе больных летальность, связанная с проведенной ауто-ТГСК, отсутствовала, а развившиеся нежелательные явления были предсказуемыми. Проведение ауто-ТГСК обеспечило углубление противоопухолевого ответа и ПО.

Полученные результаты во многом обусловлены своевременным началом как противоопухолевого лекарственного лечения, так и заместительной почечной терапии. Персонализированный и мультидисциплинарный подходы к ведению этой категории

пациентов наряду с тщательным мониторингом осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, несомненно, важны и обеспечивают улучшение как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimopoulos M.A., Merlini G., Bridoux F. et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023;24(7):e293–311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1
- Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
- Chen X., Luo X., Zu Y. et al. Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal* 2020;34(9):e23416. DOI: 10.1002/jcla.23416
- Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E. et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25(1):195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483
- Eleutherakis-Papaikakou V., Bamias A., Gika D. et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007;48(2):337–41. DOI: 10.1080/10428190601126602
- Tsakiris D.J., Stel V.S., Finne P. et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1200–6. DOI: 10.1093/ndt/gfp679
- Braet P., Sartò G.V.R., Pirovano M. et al. Treatment of acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J* 2021;15(5):873–84. DOI: 10.1093/ckj/sfab292
- Bridoux F., Leung N., Belmouaz M. et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* 2021;99(3):570–80. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010
- Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in *Nat Rev Nephrol* 2019;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. PMID: 30510265. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4
- Dimopoulos M.A., Kastritis E., Rosinol L. et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485–93. DOI: 10.1038/leu.2008.131
- Ying W.Z., Sanders P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm–Horsfall protein. *Am J Pathol* 2001;158(5):1859–66. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64142-9
- Stringer S., Basnayake K., Hutchison C., Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011;2011:493697. DOI: 10.1155/2011/493697
- Gonsalves W.I., Leung N., Rajkumar S.V. et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5(3):e296. DOI: 10.1038/bcj.2015.20
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства. *Терапевтический архив* 2017;89(7):112–7. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
- Rekhtina I.G., Mendeleva L.P. Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: questions and proofs. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(7):112–7. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
- Bachmann F., Schreder M., Engelhardt M. et al. Kinetics of renal function during induction in newly diagnosed multiple myeloma: results of two prospective studies by the German Myeloma Study Group DSM. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1322. DOI: 10.3390/cancers13061322
- Robak P., Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs R D* 2019;73–92. DOI: 10.1007/s40268-019-0269-9
- Oortgiesen B.E., Azad R., Hemmelder M.H. et al. The impact of the introduction of bortezomib on dialysis independence in multiple myeloma patients with renal impairment: a nationwide Dutch population-based study. *Haematologica* 2018;103(7):e311–4. DOI: 10.3324/haematol.2017.184754
- Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение. *MD-Onco* 2023;3(3):48–56. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
- Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of daratumumab in therapy of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by dialysis-dependent kidney failure: literature review and clinical observation. *MD-Onco* 2023;3(3):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56
- Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol* 2022;33(1):117]. *Ann Oncol* 2021;32(3):309–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.001
- Augeul-Meunier K., Chretien M.L., Stoppa A.M. et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(6):749–55. DOI: 10.1038/s41409-018-0122-8
- Kumar L., Chellapuram S.K., Dev R. et al. Induction therapy with novel agents and autologous stem cell transplant overcomes the adverse impact of renal impairment in multiple myeloma. *Clin Hematol Int* 2019;1(4):205–19. DOI: 10.2991/chi.d.190805.003
- Li A., Atenafu E., Bernard R. et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):578–85. DOI: 10.1038/s41409-019-0697-8
- Parikh G.C., Amjad A.I., Saliba R.M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):812–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.03.021
- Mahindra A., Hari P., Fraser R. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(12):1616–22. DOI: 10.1038/bmt.2017.198
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med* 2011;155(6):408]. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
27. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016:e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
28. Громова Е.Г., Зейналова П.А., Любимова Н.В. и др. Опыт селективной элиминации свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с моноклональными гаммапатиями. *Онкогематология* 2019;14(2):8–12. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-8-12
Gromova E.G., Zeynalova P.A., Lubimova N.V. et al. The experience of free light chains of immunoglobulin elimination in patients with monoclonal gammopathies. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):8–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-8-12
29. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
30. Zhu W., Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(46):e5202. DOI: 10.1097/MD.0000000000005202
31. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99(1):148–54. DOI: 10.3324/haematol.2013.087585
32. Swiss K., Patel S., Culos K. et al. Melphalan 200 mg/m² in patients with renal impairment is associated with increased short-term toxicity but improved response and longer treatment-free survival. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(10):1337–41. DOI: 10.1038/bmt.2016.136
33. Waszczuk-Gajda A., Gras L., de Wreede L.C. et al. Safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients – the DIADEM study from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2023;58(4):424–9. DOI: 10.1038/s41409-023-01915-7
34. St Bernard R., Chodirker L., Masih-Khan E. et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):95–9. DOI: 10.1038/bmt.2014.226
35. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе с поражением почек. *Клиническая онкогематология* 2022;15(1):97–106. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106
Firsova M.V., Mendeleva L.P., Solov'ev M.V. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma with renal impairment. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2022;15(1):97–106. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-97-106

Вклад авторов

Ю.И. Ключагина, П.А. Зейналова, Е.Г. Громова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи. Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

Yu.I. Kliuchagina, P.A. Zeynalova, E.G. Gromova, T.T. Valiev: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval. All the authors equally participated.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.И. Ключагина / Yu.I. Kliuchagina: <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 24-23 от 07.12.2023.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 24-23 dated 07.12.2023.

The patients gave written informed consent to the publication of his data.