

# МРТ костного мозга после аутологичной трансплантации и влияние остаточной опухоли на выживаемость без прогрессии больных множественной миеломой

М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, Г.А. Яцык, Н.С. Луцки, М.В. Фирсова, Э.Г. Гемджян, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Россия,  
125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Максим Валерьевич Соловьев maxsolovej@mail.ru

**Введение.** Исследование влияния остаточной массы опухоли, определяемой по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), на показатели выживаемости без прогрессии (ВБП) остается актуальной задачей, поскольку визуальная оценка опухолевого поражения костного мозга может стать одним из критериев выбора последующего персонализированного лечения больных множественной миеломой.

**Цель исследования** – определение влияния на показатели ВБП поражений костного мозга, выявленных методом МРТ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных множественной миеломой.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены данные 60 больных, которым на 100-й день после ауто-ТГСК проводили МРТ-исследование позвоночника и костей таза.

**Результаты.** Очаговые изменения костного мозга в количестве от 1 до 56 (медиана  $6 \pm 9$ ) обнаружены у 47 пациентов. Сравнение показателей ВБП больных множественной миеломой в зависимости от наличия или отсутствия опухолевой массы на 100-й день после ауто-ТГСК выявило достоверные ( $p = 0,01$ ) различия: при МРТ-отрицательном статусе 2-летняя ВБП составила 89 % против 50 % в группе больных с наличием остаточной опухолевой ткани.

**Заключение.** МРТ-отрицательный статус после ауто-ТГСК является благоприятным прогностическим фактором, обуславливающим продолжительную выживаемость без признаков заболевания.

**Ключевые слова:** множественная миелома, магнитно-резонансная томография, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. и др. МРТ костного мозга после аутологичной трансплантации и влияние остаточной опухоли на выживаемость без прогрессии больных множественной миеломой. Онкогематология 2018; 13(4):46–53.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-46-53

## Bone marrow MRI after autologous transplantation and the effect of residual tumor on progression-free survival of multiple myeloma patients

M.V. Solovjev, L.P. Mendeleeva, G.A. Yatsyk, N.S. Lutsik, M.V. Firsova, E.G. Gemdzhian, V.G. Savchenko

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

**Background.** The study of influence of residual tumor mass, determined by magnetic resonance imaging (MRI), on the progression-free survival (PFS) remains an actual problem. Since the visual assessment of tumor bone marrow lesion can be one of the criteria for the subsequent personalized treatment choice in multiple myeloma patients.

**The objective** of study was to determine the effect of bone marrow lesions detected by MRI after autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) on PFS in multiple myeloma patients.

**Materials and methods.** The prospective study included 60 patients who underwent spine and pelvic bones MRI on the 100<sup>th</sup> day after auto-HSCT.

**Results.** Focal bone marrow changes were found in 47 of them – from 1 to 56 lesions (mean  $6 \pm 9$ ). Significant ( $p = 0.01$ ) differences of PFS in multiple myeloma patients depending on the presence or absence of tumor mass on 100<sup>th</sup> day after auto-HSCT were revealed: with MRI negative status, 2-year PFS was 89 % versus 50 % in a group of patients with residual tumor mass.

**Conclusion.** MRI-negative status after auto-HSCT is a favorable prognostic factor contributing to prolonged disease-free survival.

**Key words:** multiple myeloma, magnetic resonance imaging, autologous hematopoietic stem cells transplantation

**For citation:** Solovjev M.V., Mendeleeva L.P., Yatsyk G.A. et al. Bone marrow MRI after autologous transplantation and the effect of residual tumor on progression-free survival of multiple myeloma patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2018; 13(4):46–53.

## Введение

В последнее десятилетие в клинических исследованиях большое внимание уделяется изучению минимальной остаточной болезни (МОБ), которая наряду с цитогенетическими аномалиями рассматривается в качестве основного предиктора, влияющего на показатели выживаемости больных.

При множественной миеломе (ММ) под МОБ понимают популяцию опухолевых плазматических клеток, сохраняющихся в костном мозге после завершения противоопухолевой терапии и не выявляющихся рутинными методами исследования. Наибольшее распространение для изучения МОБ у больных ММ получил метод мультипараметрической проточной цитометрии [1–5]. В ряде исследований было подтверждено благоприятное прогностическое значение достижения отрицательного МОБ-статуса. Так, испанская группа авторов под руководством В. Paiva провела анализ выживаемости без прогрессии (ВБП) больных ММ в зависимости от наличия МОБ. В исследование были включены 295 больных ММ, которым были проведены индукционная терапия и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). На 100-й день после завершения высокодозного лечения у больных, достигших как минимум частичной ремиссии (ЧР) заболевания, осуществляли оценку МОБ методом 4-цветной проточной цитометрии. Медиана ВБП была значимо выше при констатации МОБ-отрицательного статуса: 71 мес против 37 мес в группе больных с наличием остаточной опухоли. Многофакторный анализ подтвердил благоприятное прогностическое значение МОБ-отрицательного статуса как наиболее важного независимого фактора, оказывающего влияние на ВБП [6].

Увеличение общей выживаемости (ОВ) больных ММ при достижении МОБ-отрицательного статуса было представлено в работе А.С. Rawstron и соавт. Исследование костного мозга методом 4-цветной проточной цитометрии проводили 397 больным ММ на 100-й день после ауто-ТГСК. Отсутствие клональных плазматических клеток подтверждено у 246 (62 %) больных, при этом медиана ОВ составила 80 мес против 59 мес в группе больных с наличием МОБ ( $p = 0,02$ ) [7].

Результаты исследований по применению новых лекарственных препаратов в рамках индукционного этапа лечения больных ММ демонстрируют высокие показатели достижения общего противоопухолевого ответа, в частности полной ремиссии (ПР) заболевания. В исследовании М. Roussel и соавт. 31 больному ММ после индукционной терапии по схеме RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон) была выполнена ауто-ТГСК. В последующем проводились консолидирующая терапия 2 курсами RVD и поддерживающая терапия леналидомидом в течение 1 года. После завершения индукционной терапии у 23 % больных документирована ПР заболевания. Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК оказала

дополнительный противоопухолевый эффект в виде углубления ответа до ПР еще в 24 % случаев. После завершения консолидирующих курсов у 50 % больных сохранялась ПР. Поддерживающая терапия способствовала улучшению противоопухолевого ответа еще 27 % больных. В целом после завершения запланированной программы терапии 58 % больных достигли ПР, у 68 % из них методом проточной цитометрии МОБ не определялась. ВБП в течение 3 лет наблюдения у больных с МОБ-отрицательным статусом составила 100 % против 23 % у больных с наличием остаточной опухоли [8].

Таким образом, на основании результатов многочисленных исследований проточная цитометрия подтвердила свое неоспоримое клиническое значение и была включена в рекомендации Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG 2014) в качестве необходимого метода оценки строгой ПР заболевания [2].

В целях изучения остаточной популяции опухолевых клеток рассматриваются возможности и других методов. С учетом патофизиологических основ течения ММ и очагово-диффузного характера поражения костного мозга наибольший интерес представляет исследование МОБ визуализирующими инструментами. Высокой чувствительностью и специфичностью для определения поражений костного мозга обладает магнитно-резонансная томография (МРТ). Картина МРТ-изображений костного мозга изучалась в ряде исследований, на основании результатов которых были классифицированы специфические типы поражения костного мозга при ММ [9–13].

В то время как определение поражений костного мозга на магнитно-резонансных (МР) томограммах в дебюте заболевания показало преимущество по сравнению с рентгенологическими методами оценки, изучение остаточной массы опухоли методом МРТ после завершения терапии продолжается [14, 15]. Публикации, посвященные этому вопросу, отражают противоречивые данные о влиянии на показатели выживаемости результатов МРТ у больных ММ. Так, в исследовании французской рабочей группы были включены 134 больных ММ, индукционное лечение которых включало комбинацию леналидомидом, бортезомибом и дексаметазоном (RVD) с последующей ауто-ТГСК или без нее и поддерживающей терапией леналидомидом. МРТ позвоночника и таза выполняли в дебюте заболевания, после 3 индукционных курсов RVD и после ауто-ТГСК. Определяли количество очагов поражения и характер инфильтративных изменений. Кроме того, проводилась оценка возможного влияния результатов МРТ на показатели ВБП и ОВ. Инициальные поражения костного мозга были отмечены у 127 (95 %) больных, медиана количества выявленных очагов изменения МР-сигнала от костного мозга составила 20. Полная инволюция выявленных поражений была определена у 3 % больных после

3 курсов RVD и в 11 % случаев после ауто-ТГСК. Оказалось, что улучшение МРТ-картины костного мозга после лечения не сопровождалось какими-либо различиями показателей ВБП, которые были высокими (80 %) в обеих группах при сроке наблюдения 20 мес [16].

В другом исследовании J. Hillengass и соавт. провели оценку МР-томограмм 100 больных ММ, сделанных до начала индукционной терапии и после ауто-ТГСК. Дизайн исследования не предусматривал четких сроков выполнения МРТ, поэтому временной интервал между ауто-ТГСК и повторной МРТ варьировал от 0,4 до 39,3 мес. В рамках исследования проводился подсчет количества очагов поражения костного мозга и анализ влияния данных МРТ на показатели выживаемости. Частота достижения противоопухолевого ответа после ауто-ТГСК была следующей: ПР документирована в 11 случаях, ЧР – в 74, стабилизация заболевания – в 7, прогрессия констатирована в 8 случаях. Медиана ВБП для всей группы больных составляла 24,5 мес от момента выполнения повторной МРТ, 3-летняя ОВ – 75 %. Исследователи отметили, что число очагов, выявленных на МР-томограммах после ауто-ТГСК, оказало достоверное влияние на показатели ОВ, в отличие от данных первичных МРТ-исследований. При отсутствии очагов поражения костного мозга по данным повторной МРТ 2-летняя ОВ была равна 100 %, при выявлении 1–10 очагов – 91 %, 11–20 – 64 % и >20 – 57 % ( $p = 0,001$ ). При анализе результатов данной работы необходимо отметить, что не были определены контрольные временные точки для выполнения повторного МРТ-исследования после ауто-ТГСК, что могло повлиять на показатели выживаемости больных. Вместе с тем получены достоверные различия ОВ в зависимости от количества очагов поражения костного мозга на МР-томограмме [17].

Исследование влияния остаточной массы опухоли, определяемой по данным МРТ, на показатели ВБП остается актуальной задачей, поскольку визуальная оценка опухолевого поражения костного мозга может стать одним из критериев выбора последующего персонализированного лечения больных ММ.

**Цель исследования** – определение влияния на показатели ВБП поражений костного мозга, выявленных методом МРТ после ауто-ТГСК у больных ММ.

### Материалы и методы

С декабря 2015 г. по июнь 2017 г. 60 больных ММ (26 мужчин и 34 женщины) в возрасте 36–66 лет (средний возраст 56 лет) были включены в проспективное исследование определения зависимости показателей ВБП от наличия поражений костного мозга по данным МРТ после выполнения ауто-ТГСК.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными IMWG (2014) [18]. Стадия заболевания по Международной системе стадирова-

ния (ISS) в момент диагностики была расценена как I у 22 больных, II – у 22, III – у 16. Миеломная нефропатия в дебюте заболевания была констатирована у 11 (18 %) больных. Костные плазмцитомы определялись в 23 (38 %) случаях. По данным цитогенетического исследования, выполненного 21 больному, выявлен высокий цитогенетический риск у 8 и стандартный риск у 13 больных (согласно классификации IMWG 2016) [19]. Всем больным проводили индукционную терапию с включением бортезомиба, иммуномодулирующие препараты применяли в 10 случаях. Мобилизацию CD34+ клеток крови выполняли по схеме ЦФ 4 г/м<sup>2</sup> + Г-КСФ или только Г-КСФ. В условиях высокодозного мелфалана (140–200 мг/м<sup>2</sup>) проводили однократную ( $n = 47$ ) или тандемную ( $n = 13$ ) ауто-ТГСК. Через 100 дней после 1-й ауто-ТГСК всем больным выполнили МРТ позвоночника и костей таза по нижеописанному протоколу для определения характера поражения костного мозга и объема опухолевой массы.

Противоопухолевый ответ после завершения индукции и на 100-й день после ауто-ТГСК оценивали в соответствии с критериями, разработанными IMWG. После выполнения ауто-ТГСК ПР была документирована у 32 (53 %) больных, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – у 23 (38 %) и ЧР – у 5 (9 %). После проведения 1-й ауто-ТГСК последующее лечение больных было различным и включало: консолидирующую терапию в 16 случаях, поддерживающее лечение в 18; наблюдение без лечения проводилось за 26 больными.

**Протокол МРТ-сканирования.** МРТ-исследования проведены на МР-томографе GE Signa Profile с использованием катушек Body Flex Coil Medium или Body Flex II Coil Large без введения контрастного препарата. В протокол сканирования позвоночника были включены импульсные последовательности: T2FSE (TR = 2500; TE = 105; FOV = 25 × 25), T1SE (TR = 500; TE = 18; FOV = 25 × 25), Myelo (TR = 1545; TE = 1387; FOV = 35 × 35), T2STIR (TR = 5100; TE = 34,4; FOV = 32 × 32). Толщина среза 4,5 thk/1.0sp; 5.0 mm. Исследование позвоночника проводили в сагиттальной и коронарной проекциях. При выявлении опухолевого компонента, распространяющегося в спинно-мозговой канал, выполнялась импульсная последовательность T2FSE в аксиальной проекции. Исследование костей таза проводили в T2STIR коронарной (TR = 4940; TE = 30,3; FOV = 40 × 40), T2FSE аксиальной (TR = 5500; TE = 107; FOV = 40 × 40), T1FSE аксиальной (TR = 1400; TE = 23,6; FOV = 40 × 40), T2STIR аксиальной (TR = 5100; TE = 27,8; FOV = 40 × 40) проекциях.

**Анализ изображений.** Для анализа МР-изображений использовали программу «ЛИНС Махаон. Рабочая станция врача. Версия 3.3». На МР-томограммах определяли характер поражения и проводили подсчет очагов инфильтрации костного мозга. Очагом инфильтрации считали очаг измененного МР-сигнала, гиперинтенсивный на T2FSE и T2STIR, гипоинтенсивный на T1SE, размером  $\geq 5$  мм. Во внимание принималась

также диффузная инфильтрация костного мозга как средней (гиперинтенсивный МР-сигнал в Т1ВИ по отношению к межпозвоночному диску), так и высокой (изоинтенсивный МР-сигнал в Т1ВИ по отношению к межпозвоночному диску) степени выраженности. Для определения суммарного объема поражения костного мозга проводили подсчет опухолевой массы по данным МРТ по следующей методике: выявленные очаги и участки инфильтрации костного мозга с учетом интервалов интенсивности сигналов были маркированы с помощью инструмента Regions of interests (ROI) и сегментированы в режиме трехмерной реконструкции. Затем выполняли выделение выявленных изменений костного мозга от общего объема маркированных областей под контролем исходного изображения. После завершения процесса выделения всех очагов и участков инфильтрации рассчитывали величину измененного МР-сигнала для каждого больного, что расценивалось как общий объем опухолевой массы. Анализ МР-томограмм осуществляли 2 независимых рентгенолога в заслепленном режиме без доступа к информации о фазе противоопухолевого ответа после проведенного лечения.

**Статистический анализ.** Проведены анализ выживаемости методом Каплана–Майера (с использованием *log-rank* теста) и регрессионный анализ Кокса (с оценкой отношения рисков). Расчеты выполняли с помощью программы Statistica 10.0.

### Результаты

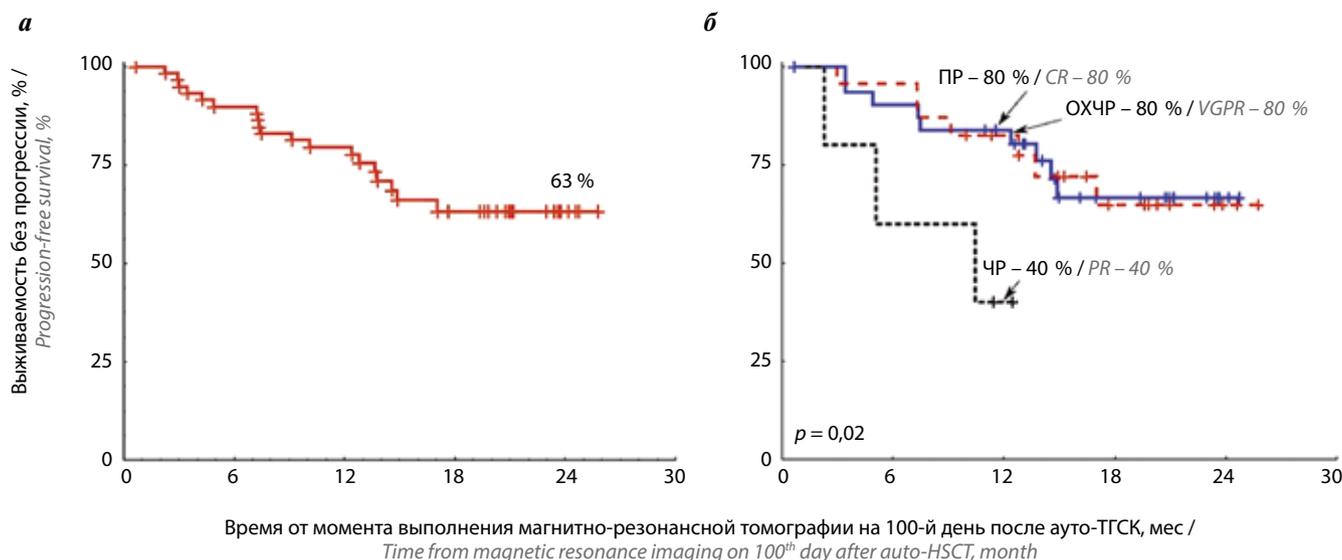
На момент анализа живы 58 больных, из них 33 (57 %) сохраняют ПР продолжительностью 13–29 мес (медиана 17 мес) и у 19 больных диагностирована прогрессия через 5–17 мес (медиана 7 мес) после

ауто-ТГСК. В ОХЧР заболевания находятся 8 больных, смерть констатирована в 2 случаях от рефрактерного рецидива ММ.

Для определения влияния на показатели ВБП результатов МРТ, выполненной через 100 дней после ауто-ТГСК, были изучены МР-томограммы 60 больных ММ. Очаговые изменения костного мозга в количестве от 1 до 56 (медиана  $6 \pm 9$ ) обнаружены у 47 из них. При этом 1–10 очагов отмечено у 40 (85 %) больных, 11–20 – у 5 (11 %), более 20 – у 2 (4 %). Общий объем опухолевой массы варьировал от 0,24 до 103 см<sup>3</sup> (средний объем  $12,8 \pm 19,0$  см<sup>3</sup>).

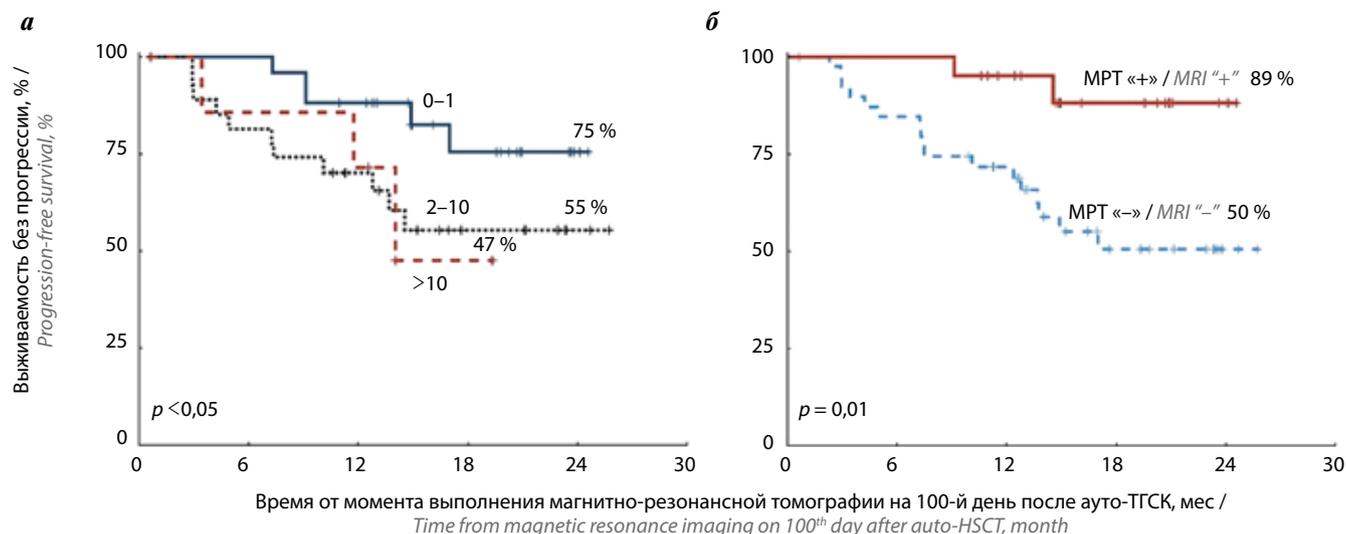
На рис. 1 представлены кривые ВБП для всей группы больных и в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого после 1-й ауто-ТГСК. Для всей группы пациентов 2-летняя ВБП составила 63 % (медиана не достигнута). Максимальный срок наблюдения за больными, находившимися в ПР и ОХЧР заболевания, составил 29 мес, в то время как за больными с ЧР он не превышал 14 мес. Несмотря на это, получены достоверные ( $p = 0,02$ ) различия 1-летней ВБП в зависимости от достигнутого после ауто-ТГСК противоопухолевого ответа: в группах больных с ПР и ОХЧР заболевания ВБП составила 80 % против 40 % в группе больных, находившихся в ЧР после ауто-ТГСК.

Далее был проведен анализ зависимости показателей ВБП от количества выявленных по данным МРТ очагов поражения костного мозга. Больные были разделены на 3 группы соответственно количеству очагов: не более 1 очага – 1-я группа ( $n = 25$ ), 2–10 очагов – 2-я ( $n = 28$ ), более 10 очагов – 3-я ( $n = 7$ ). ВБП в течение 20 мес после выполнения МРТ была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в 1-й группе и составила 75 %



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессии для всей группы больных (а) и в зависимости от противоопухолевого ответа, достигнутого после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (б). ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия

Fig. 1. Progression-free survival for the total patients (a) and, depending on the anti-tumor response after autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) (б). CR – complete remission; VGPR – very good partial response; PR – partial response



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессии больных множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от числа очагов поражения костного мозга (а) и наличия опухолевой массы (б), выявленных по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)

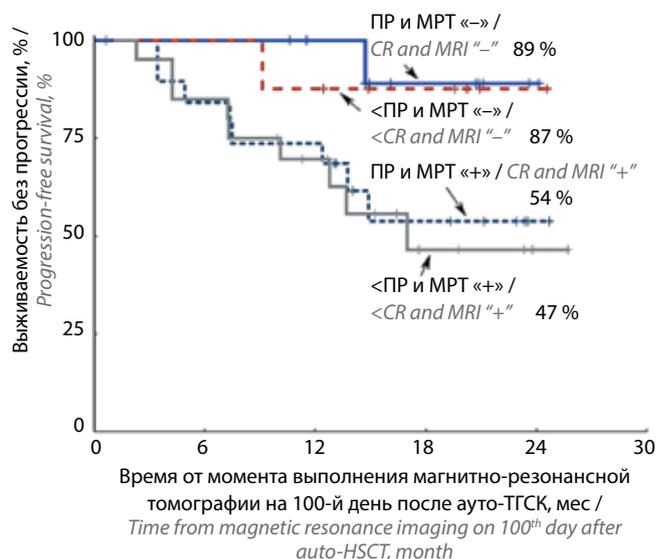
Fig. 2. Progression-free survival of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) depending on the number of lesions in the bone marrow (a) and the presence of tumor mass (б) detected by magnetic resonance imaging (MRI)

против 55 % во 2-й группе. ВБП у пациентов 3-й группы была равна 47 % (рис. 2а).

При подсчете общего объема опухолевой массы в костном мозге, выявленной по данным МРТ, оказалось, что у 20 больных он составлял менее 1 см<sup>3</sup>, что было расценено как отсутствие минимальной остаточной опухолевой массы, т. е. МРТ-отрицательный ответ. Фаза заболевания в этой группе была различной и включала: 12 (60 %) больных с ПР, 7 (35 %) с ОХЧР и 1 (5 %) с ЧР. У других 40 больных на 100-й день после ауто-ТГСК по данным МРТ костного мозга определяемый объем опухоли превышал 1 см<sup>3</sup>, что классифицировано как МРТ-положительный ответ. Сравнение показателей ВБП больных ММ в зависимости от наличия или отсутствия опухолевой массы на 100-й день после ауто-ТГСК выявило достоверные ( $p = 0,01$ ) различия: при МРТ-отрицательном статусе 2-летняя ВБП составила 89 % против 50 % в группе больных с наличием остаточной опухолевой ткани (рис. 2б).

При изучении влияния на показатели ВБП совокупности 2 факторов (достигнутого после ауто-ТГСК противоопухолевого ответа и результатов МРТ) больные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу ( $n = 12$ ) включены больные с ПР и МРТ-отрицательным статусом, во 2-ю ( $n = 20$ ) – с ПР и МРТ-положительным статусом, в 3-ю ( $n = 8$ ) – больные, у которых не определялась остаточная опухоль по данным МРТ, но не была достигнута иммунохимическая ремиссия, в 4-ю ( $n = 20$ ) – пациенты с МРТ-положительным статусом и вне ПР.

На рис. 3 представлены кривые ВБП больных ММ в зависимости от результатов МРТ и достигнутого после 1-й ауто-ТГСК противоопухолевого ответа. У больных с МРТ-отрицательным статусом после 1-й ауто-ТГСК показатели 2-летней ВБП были наиболее



**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессии больных множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в зависимости от наличия опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и противоопухолевого ответа. ПР – полная ремиссия

Fig. 3. Progression free survival of multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cells transplantation (auto-HSCT) depending on the presence of tumor in magnetic resonance imaging (MRI) and antitumor response. CR – complete remission

высокими и практически одинаковыми (89 и 87 %) независимо от наличия или отсутствия в эти сроки ПР. При сравнении показателей 2-летней ВБП больных ММ с МРТ-положительным статусом после 1-й ауто-ТГСК не выявлено значимых различий в зависимости от глубины противоопухолевого ответа: 54 % в группе больных с ПР против 47 % в группе больных, не достигших ПР.

Таблица 1. Характеристика лечения, выполнявшегося больным множественной миеломой после осуществления 1-й ауто-ТГСК

Table 1. Characteristics of treatment in multiple myeloma patients after 1<sup>st</sup> auto-HSCT

Параметр Parameter	ПР CR		ОХЧР + ЧР VGPR + PR	
	МРТ «-» (n = 12) MRI «-» (n = 12)	МРТ «+» (n = 20) MRI «+» (n = 20)	МРТ «-» (n = 8) MRI «-» (n = 8)	МРТ «+» (n = 20) MRI «+» (n = 20)
Консолидирующая терапия, n (%): Consolidation therapy, n (%):				
2-я ауто-ТГСК 2 <sup>nd</sup> auto-HSCT	0	0	3 (38)	10 (50)
2 курса RVD 2 course RVD	0	0	1 (12)	2 (10)
Поддерживающая терапия, n (%) Maintenance therapy, n (%)	4	10	0	4 (20)
Всего, n (%) Total, n (%)	4 (33)	10 (50)	4 (50)	16 (80)
2-летняя выживаемость без прогрессии, % 2-year progression-free survival, %	89	54	87	47

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПР – полная ремиссия; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; МРТ – магнитно-резонансная томография.  
**Note.** Here and in the table 2: auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission; VGPR – very good partial response; PR – partial response; MRI – magnetic resonance imaging.

Однако сопоставление показателей ВБП в группах больных, находившихся в ПР заболевания после 1-й ауто-ТГСК, но отличавшихся по МРТ-статусу, выявило достоверные ( $p < 0,05$ ) различия: 2-летняя ВБП при отсутствии опухолевой массы в костном мозге составила 89 % против 54 % при наличии таковой на МР-томограммах. Также получены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия при сравнении показателей ВБП в группах больных, не достигших ПР заболевания после ауто-ТГСК, но отличавшихся по МРТ-статусу: 2-летняя ВБП больных при отсутствии опухолевого поражения костного мозга составила 87 % против 47 % в группе больных с наличием такового на МР-томограммах.

Особое внимание в нашем исследовании привлекли пациенты, не достигшие ПР после 1-й ауто-ТГСК. В табл. 1 представлена характеристика лечения, выполнявшегося больным после 1-й ауто-ТГСК. Поскольку отсутствие ПР рассматривалось нами как показание к продолжению интенсивного лечения, 50 % больных с МРТ-отрицательным статусом и 80 % пациентов с МРТ-положительным статусом получили консолидирующее лечение в виде 2-й ауто-ТГСК или 2 курсов RVD.

Высокие показатели ВБП больных в группе с МРТ-отрицательным статусом вне ПР с наибольшей долей вероятности могут быть обусловлены проведением дополнительной интенсивной консолидации. В то же время у больных вне ПР и с сохранявшейся опухолевой массой по данным МРТ высокодозная консолидация не обеспечила аналогичного противоопухолевого эффекта, но все же позволила приблизить показатели ВБП к таковым у больных с ПР и МРТ-положительным статусом.

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ Кокса влияния различных клинических параметров на показатели выживаемости без прогрессии больных множественной миеломой после ауто-ТГСК

Table 2. Multivariate Cox-regression analysis of various clinical parameters for progression-free survival in multiple myeloma patients after auto-HSCT

Клинический параметр Clinical parameter	HR	p	95 % HR
Стадия заболевания по системе ISS (I + II или III) ISS stage (I + II or III)	2,3	0,2	0,4–7,0
Количество линий терапии до ауто-ТГСК (1 или 2) The number of therapy lines before auto-HSCT (1 or 2)	1,6	0,5	0,4–5,0
Костные плазмоцитомы в дебюте (наличие или отсутствие) Bone plasmacytomas in debut (presence or absence)	0,6	0,4	0,2–1,7
Фаза заболевания перед ауто-ТГСК (ПР или ОХЧР + ЧР) Disease phase before auto-HSCT (CR or VGPR + PR)	0,5	0,4	0,1–2,0
Наличие опухолевой ткани по данным МРТ объемом более 1 см <sup>3</sup> (да или нет) The presence of tumor tissue on MRI, volume greater than 1 cm <sup>3</sup> (Yes or No)	0,2	0,02	0,1–0,7
Консолидирующее лечение после 1-й ауто-ТГСК (наличие или отсутствие) Consolidation therapy after 1 <sup>st</sup> auto-HSCT (presence or absence)	2,7	0,5	0,6–12,0

**Примечание.** HR – hazard ratio.

Таким образом, выявление остаточной опухолевой ткани методом МРТ на 100-й день после ауто-ТГСК оказалось достоверным фактором, отрицательно влияющим на показатели ВБП.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса, сопоставивший влияние клинических параметров (стадия заболевания, количество линий терапии, наличие костных плазмцитом, противоопухолевый ответ перед ауто-ТГСК, результаты МРТ и терапия после 1-й ауто-ТГСК) на показатели 2-летней ВБП, подтвердил, что наиболее важным фактором, от которого зависела ВБП, оказалось наличие остаточной опухоли по данным МРТ костного мозга (табл. 2). Таким образом МРТ-отрицательный статус после ауто-ТГСК следует рассматривать в качестве благоприятного прогностического фактора, увеличивающего ВБП.

### Обсуждение

Результаты многочисленных международных клинических исследований подтвердили эффективность консолидирующего и поддерживающего лечения больных ММ после ауто-ТГСК. Однако до настоящего времени не определены четкие показания к проведению дополнительной терапии у больных ММ, достигших ПР заболевания после ауто-ТГСК. Возможно, оценка остаточной популяции опухолевых плазматических клеток может стать одним из критериев персонализированного лечения больных в случае достижения глубокого противоопухолевого ответа после высокодозной химиотерапии.

С учетом диффузно-очагового характера поражения костного мозга при ММ, а также вероятности наличия экстрамедуллярных очагов именно визуализирующие методики предоставляют возможность провести оценку остаточного опухолевого поражения одновременно всего тела.

Результаты проведенного нами исследования показали высокую значимость МРТ, поскольку наличие очагов измененного МР-сигнала от костного мозга у больных ММ после ауто-ТГСК ассоциируется с низкими показателями ВБП. Данное наблюдение подтверждено результатами анализа числа очагов поражения костного мозга и объема опухолевой массы после ауто-ТГСК.

Статистический анализ полученных нами результатов продемонстрировал, что МРТ-положительный статус реализует свое отрицательное влияние на показатели ВБП независимо от достижения ПР после ауто-ТГСК. Представляется целесообразным учитывать результаты МРТ после ауто-ТГСК наряду со стандартными рутинными критериями противоопухолевого ответа для определения дальнейшей тактики терапии.

Возможно, дополнительная информация о статусе заболевания, представленная визуализирующими методами, позволит назначать дополнительное лечение в случае необходимости и воздержаться от дорогостоящей и токсичной терапии в случаях, где такая необходимость отсутствует.

Использование новых МРТ-режимов, таких как диффузионно-взвешенное изображение, безусловно, позволит расширить понимание биологических особенностей течения ММ и определить функциональную активность очагов поражения костного мозга после завершения противоопухолевого лечения.

### Заключение

МРТ-отрицательный статус после ауто-ТГСК является благоприятным прогностическим фактором, обуславливающим продолжительную выживаемость без признаков заболевания. Обнаруживаемое методом МРТ опухолевое поражение костного мозга объемом более 1 см<sup>3</sup> достоверно снижает показатели ВБП больных после ауто-ТГСК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roshal M., Flores-Montero J.A., Gao Q. et al. MRD detection in multiple myeloma: comparison between MSKCC 10-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube methods. *Blood* 2017;112(12):728–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003715. PMID: 29296716.
2. Paiva B., Dongen J.J. M., Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3059–68. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568907. PMID: 25838346.
3. 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;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
4. Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Paiva B. et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(10):2094–103. DOI: 10.1038/leu.2017.29. PMID: 28104919.
5. Solovov M., Mendeleeva L., Pokrovskaya O. et al. The duration of MRD-negative status in multiple myeloma (MM) patients after auto-HSCT is a criterion for prolonged remission without maintenance therapy. *Blood* 2017;130(Suppl. 1):3294.
6. Paiva B., Vidriales M.B., Cerveró J. et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(10):4017–23. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159624. PMID: 18669875.
7. Rawstron A.C., Child J.A., Tute R.M. et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2540–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2119. PMID: 23733781.
8. Roussel M., Lauwers-Cances V., Robillard N. et al. Front-line transplantation program

- with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélo. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2712–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8164. PMID: 25024076.
9. Dimopoulos M., Terpos E., Comenzo R.L. et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23(9):1545–56. DOI: 10.1038/leu.2009.89. PMID: 19421229.
  10. Mouloupoulos L.A., Gika D., Anagnostopoulos A. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16(11):1824–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi362. PMID: 16087694.
  11. Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A., Alexanian R. et al. Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology* 1994;193(2):441–6. DOI: 10.1148/radiology.193.2.7972760. PMID: 7972760.
  12. Bray T.J. P., Singh S., Latifoltojar A. et al. Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma: a multi-reader study. *PLoS One* 2017;12(7):e0180562. DOI: 10.1371/journal.pone.0180562. PMID: 28672007.
  13. Lasocki A., Gaillard F., Harrison S.J. Multiple myeloma of the spine. *Neuroradiol J* 2017;30(3):259–68. DOI: 10.1177/1971400917699426. PMID: 28423980.
  14. Dyrberg E., Hendel H.W., Al-Farra G. et al. A prospective study comparing whole-body skeletal X-ray survey with 18F-FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT and whole-body MRI in the detection of bone lesions in multiple myeloma patients. *Acta Radiol Open* 2017;6(10):2058460117738809. DOI: 10.1177/2058460117738809. PMID: 29123920.
  15. Filonzi G., Mancuso K., Zamagni E. et al. A comparison of different staging systems for multiple myeloma: can the MRI pattern play a prognostic role? *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(1):152–8. DOI: 10.2214/AJR.16.17219. PMID: 28418695.
  16. Moreau P., Attal M., Caillot D. et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2911–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975. PMID: 28686535.
  17. Hillengass J., Ayyaz S., Kilk K. et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97(11):1757–60. DOI: 10.3324/haematol.2012.065359. PMID: 22689673.
  18. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, прил. 2):1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2016;61(1, Suppl. 2):1–24. (In Russ.)].
  19. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955–62. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200. PMID: 27002115.

#### Вклад авторов

М.В. Соловьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;  
 Л.П. Менделеева: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;  
 Г.А. Яцык, Н.С. Луцик: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;  
 М.В. Фирсова, Э.Г. Гемдзян: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;  
 В.Г. Савченко: анализ полученных данных, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

#### Authors' contributions

M.V. Solovjev: study concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation;  
 L.P. Mendeleeva: study concept and design development, provision of research materials, data analysis and interpretation, manuscript preparation, final approval of the manuscript;  
 G.A. Yatsyk, N.S. Lutsik: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation;  
 M.V. Firsova, E.G. Gemdzhian: provision of research materials, data analysis and interpretation;  
 V.G. Savchenko: analysis of the obtained data, final approval of the manuscript, administrative support.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Соловьев/M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>  
 Л.П. Менделеева/L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>  
 Г.А. Яцык/G.A. Yatsyk: <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>  
 Н.С. Луцик/N.S. Lutsik: <https://orcid.org/0000-0002-7556-2054>  
 М.В. Фирсова/M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>  
 Э.Г. Гемдзян/E.G. Gemdzhian: <http://orcid.org/0000-0002-8357-977x>  
 В.Г. Савченко/V.G. Savchenko: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 24.09.2018. **Принята к публикации:** 24.10.2018.

**Article received:** 24.09.2018. **Accepted for publication:** 24.10.2018.