

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА
<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91>
Эффективность и токсичность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток цитарабином + Г-КСФ, циклофосфамидом + Г-КСФ и плериксафором + Г-КСФ у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями из группы высокого риска неудовлетворительного сбора

С.С. Елхова¹, Л.В. Филатова¹, И.С. Зюзгин¹,
 С.А. Волчёнков¹, Л.А. Крамынин¹,
 Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Сравнить эффективность и токсичность различных режимов мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (цитарабин + Г-КСФ, циклофосфамид + Г-КСФ, плериксафор + Г-КСФ) у пациентов с гематологическими опухолями из группы с прогнозируемым неудовлетворительным сбором ГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящем ретроспективном исследовании сравнивались результаты мобилизации аутологичных ГСК в периферическую кровь у 87 пациентов с гематологическими опухолями из группы прогнозируемого неудовлетворительного сбора. Из них 36 пациентов получали цитарабин в дозе 400 мг/м² в/в с интервалом 12 ч в 1-й и 2-й дни в комбинации с Г-КСФ 10 мкг/кг п/к с 5-го дня до даты завершения последней процедуры афереза. У 18 больных с целью мобилизации аутологичных ГСК использовался циклофосфамид в дозе 2–4 г/м² в/в в 1-й день + Г-КСФ 10 мкг/кг п/к также с 5-го дня. В третьем режиме мобилизация аутологичных ГСК ($n = 33$) начиналась с введений Г-КСФ 10 мкг/кг/сут

BONE MARROW TRANSPLANTATION
<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91>
Efficacy and Toxicity of Cytarabine + G-CSF, Cyclophosphamide + G-CSF, and Plerixafor + G-CSF Mobilization of Autologous Hematopoietic Stem Cells in Hematologic Malignancy Patients with Predicted Poor Collection

S.S. Elkhova¹, L.V. Filatova¹, I.S. Zyuzgin¹,
 S.A. Volchenkov¹, L.A. Kramynin¹,
 T.Yu. Semiglazova^{1,2}

¹ NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

² II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

ABSTRACT

AIM. To compare the efficacy and toxicity of various regimens of autologous hematopoietic stem cell (HSC) mobilization (cytarabine + G-CSF, cyclophosphamide + G-CSF, and plerixafor + G-CSF) in hematologic malignancy patients with predicted poor HSC collection.

MATERIALS & METHODS. This retrospective study compared the results of autologous HSC mobilization in peripheral blood of 87 hematologic malignancy patients with predicted poor collection. Out of them, 36 patients received cytarabine 400 mg/m²/12 h IV on Day 1 and Day 2 combined with G-CSF 10 µg/kg SC from Day 5 to the last apheresis. In 18 patients, to mobilize autologous HSCs, cyclophosphamide 2–4 g/m² IV on Day 1 + G-CSF 10 µg/kg SC also from Day 5 were used. The third regimen of autologous HSC mobilization ($n = 33$) started with G-CSF 10 µg/kg/day SC on Days 1, 2, 3, 4, and 5, and plerixafor 0.24 µg/kg/day SC was administered on Day 5. The analysis focused on the data from 27 classical Hodgkin lymphoma (cHL), 44 non-Hodgkin lymphoma (NHL), and 16 multiple

п/к в 1, 2, 3, 4 и 5-й день, а плериксафор 0,24 мкг/кг/сут вводился п/к в 5-й день. Анализ подвергнуты данные 27 пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ), 44 — неходжкинскими лимфомами (НХЛ), 16 — множественной миеломой. Медиана возраста составила 48, 33 и 55 лет соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана числа заготовленных клеток CD34+ составила $8,1 \times 10^6$ /кг массы тела в группе цитарабина + Г-КСФ в сравнении с $6,5 \times 10^6$ /кг в группе циклофосфамида + Г-КСФ и $2,8 \times 10^6$ /кг в группе плериксафора + Г-КСФ ($p < 0,0001$). Наиболее частыми осложнениями были тромбоцитопения IV степени (у 44 % больных в группе цитарабина + Г-КСФ и у 6 % — в группе циклофосфамида + Г-КСФ; $p = 0,004$) и нейтропения IV степени (у 42 % — в группе цитарабина + Г-КСФ и у 22 % — в группе циклофосфамида + Г-КСФ; $p = 0,23$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Режим мобилизации аутологичных ГСК цитарабином + Г-КСФ вполне может служить эффективным и безопасным методом у больных с кЛХ и НХЛ с факторами риска неудовлетворительного сбора. Такое заключение не распространяется на плазмоклеточные опухоли по ряду причин. У этой категории больных до настоящего времени остается чрезвычайно актуальным определение наиболее оптимального режима мобилизации аутологичных ГСК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, цитарабин, циклофосфамид, плериксафор, Г-КСФ, неудовлетворительная мобилизация ГСК.

Получено: 29 июня 2024 г.

Принято в печать: 3 декабря 2024 г.

Для переписки: Светлана Сергеевна Елхова, ул. Ленинградская, д. 68, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация, 197758; e-mail: s.s.elkhova@gmail.com

Для цитирования: Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Эффективность и токсичность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток цитарабином + Г-КСФ, циклофосфамидом + Г-КСФ и плериксафором + Г-КСФ у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями из группы высокого риска неудовлетворительного сбора.

Клиническая онкогематология. 2025;18(1):86–91.

doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91.

myeloma patients. The median age was 48, 33, and 55 years, respectively.

RESULTS. The median CD34+ cell collection was $8,1 \times 10^6$ /kg body mass in cytarabine + G-CSF recipients vs. $6,5 \times 10^6$ /kg in cyclophosphamide + G-CSF and $2,8 \times 10^6$ /kg in plerixafor + G-CSF recipients ($p < 0.0001$). Most common complications were thrombocytopenia grade 4 (in 44 % of cytarabine + G-CSF and 6 % of cyclophosphamide + G-CSF recipients; $p = 0.004$) and neutropenia grade 4 (in 42 % of cytarabine + G-CSF and 22 % of cyclophosphamide + G-CSF recipients; $p = 0.23$).

CONCLUSION. Cytarabine + G-CSF mobilization of autologous HSCs can well be considered to be an effective and safe regimen for cHL and NHL predicted poor mobilizers. This conclusion, however, does not apply, for a number of reasons, to plasma cell tumor patients. For this category, the determination of an optimal autologous HSC mobilization regimen still remains a highly relevant issue.

KEYWORDS: autologous hematopoietic stem cell transplantation, hematopoietic stem cell mobilization, cytarabine, cyclophosphamide, plerixafor, G-CSF, poor HSC mobilization.

Received: June 29, 2024

Accepted: December 3, 2024

For correspondence: Svetlana Sergeevna Elkhova, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758; e-mail: s.s.elkhova@gmail.com

For citation: Elkhova S.S., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., et al. Efficacy and Toxicity of Cytarabine + G-CSF, Cyclophosphamide + G-CSF, and Plerixafor + G-CSF Mobilization of Autologous Hematopoietic Stem Cells in Hematologic Malignancy Patients with Predicted Poor Collection. Clinical oncohematology. 2025;18(1):86–91. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-86-91.

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) служит успешным методом консолидации у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферическую кровь — один из необходимых этапов ее проведения. Однако у 25 % пациентов не удается заготовить достаточное для выполнения аутоТГСК количество клеток CD34+ [1].

С 2012 г. итальянская группа Gruppo Italiano-Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) изучает факторы,

влияющие на эффективность мобилизации ГСК [2]. К факторам неудовлетворительной мобилизации исследователи отнесли проведение полного курса противоопухолевой терапии, потенциально влияющего на мобилизацию ГСК, опухолевую инфильтрацию костного мозга, возраст, неудовлетворительную мобилизацию в анамнезе и др. В 2018 г. J. Olivieri и соавт. пересмотрели предложенные ранее группой GITMO критерии и опубликовали обновленную шкалу для определения пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией ГСК [3]. GITMO доказала, что частота неудовлетворительной мобилизации у пациентов с факторами риска может достигать 70 %.

Таблица 1. Характеристика больных гематологическими опухолями в группах с различными режимами мобилизации аутологичных ГСК ($n = 87$)

Показатель	Цитарабин + Г-КСФ ($n = 36$)	Циклофосфамид + Г-КСФ ($n = 18$)	Плериксафор + Г-КСФ ($n = 33$)	p
Мужской/женский пол	20/16 (56%/44%)	6/12 (33%/67%)	16/17 (49%/52%)	0,300
Медиана (диапазон) возраста, лет	41 (19–63)	55 (25–65)	43 (26–66)	0,075
Заболевание				
Неходжкинские лимфомы	18 (50%)	5 (28%)	21 (64%)	
Классическая лимфома Ходжкина	16 (44%)	1 (6%)	10 (30%)	
Множественная миелома	2 (6%)	12 (67%)	2 (6%)	
Неудовлетворительная мобилизация ГСК в анамнезе	19 (53%)	8 (44%)	21 (66%)	0,200
Рефрактерное течение опухоли	17 (47%)	3 (17%)	15 (47%)	0,340
Медиана (диапазон) количества циклов противоопухолевой терапии	8 (4–14)	6 (3–21)	8 (4–20)	0,180
Лечение с применением леналидомида, мелфалана, кармустина, флударабина	0	5 (28%)	2 (6%)	0,460
Инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками $\geq 30\%$ ко времени мобилизации	1 (3%)	6 (33%)	1 (3%)	0,100
Медиана (диапазон) суммы баллов по шкале GITMO у пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией ГСК	7 (2–12)	6,8 (4,5–17)	8 (4,5–16,5)	0,075

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

Существует два основных подхода к мобилизации ГСК в периферическую кровь. При стабильном кроветворении используется только гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или метод химиомобилизации. Химиомобилизация более эффективна в отношении количества заготовленных клеток CD34+, однако сопряжена с токсичностью применяемых цитостатических препаратов [4]. Возможность повышения эффективности мобилизации в случае стабильного кроветворения доказана при использовании ингибитора CXCR4-рецептора плериксафора, зарегистрированного Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2008 г. Применение плериксафора в комбинации с Г-КСФ продемонстрировало увеличение показателей сбора ГСК в 2,8 раза у пациентов с неходжкинскими лимфомами [5]. Однако до настоящего времени рутинное использование резко ограничено из-за недостаточной доступности препарата.

С целью поиска оптимального режима мобилизации ГСК изучается цитарабин в комбинации с Г-КСФ. Назначение цитарабина позволило увеличить эффективность мобилизации клеток CD34+ у больных множественной миеломой в сравнении с циклофосфамидом и только Г-КСФ при стабильном кроветворении [6–9]. В целом применение цитарабина + Г-КСФ доказало эффективность у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации [10–12].

Цель настоящего исследования — сравнить эффективность и токсичность различных режимов мобилизации аутологичных ГСК (цитарабин + Г-КСФ, циклофосфамид + Г-КСФ, плериксафор + Г-КСФ) у пациентов с гематологическими опухолями из группы с прогнозируемым неудовлетворительным сбором ГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В настоящем исследовании проанализированы данные мобилизации аутологичных ГСК у 87 паци-

ентов с классической лимфомой Ходжкина (КЛХ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и множественной миеломой (ММ) с 2019 по 2023 г. Все пациенты были с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией ГСК, согласно критериям, предложенным в 2012 г. итальянской группой GITMO [2].

В группу мобилизации клеток CD34+ цитарабином с Г-КСФ включено 36 пациентов. Группу мобилизации циклофосфамидом с Г-КСФ составили 18 больных, а группу плериксафора с Г-КСФ — 33. В группе циклофосфамида больные ММ составили 67% ($n = 12$). У пациентов с мобилизацией аутологичных ГСК циклофосфамидом + Г-КСФ в сравнении с двумя другими режимами мобилизации отмечались меньшая частота рефрактерного течения гематологической опухоли и меньшее число циклов противоопухолевой терапии. В то же время имела место большая частота инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга и чаще применялись препараты, потенциально ухудшающие результаты мобилизации ГСК. Характеристика больных, включенных в настоящее исследование, представлена в табл. 1.

Режимы мобилизации аутологичных ГСК у пациентов с гематологическими опухолями

Цитарабин в дозе 400 мг/м² вводился в/в 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (суммарно 800 мг/м² в сутки) в 1-й и 2-й дни. Циклофосфамид в дозе 2–4 г/м² вводился в/в в 1-й день. В обоих режимах Г-КСФ по 10 мкг/кг назначался с 5-го дня и до даты последней процедуры афереза. В третьем режиме мобилизация аутологичными ГСК начиналась с введения Г-КСФ 10 мкг/кг/сут п/к в 1, 2, 3, 4 и 5-й день, а плериксафор 0,24 мг/кг/сут вводился п/к в 5-й день.

Подсчет клеток CD34+ в периферической крови при химиомобилизации выполнялся при числе нейтрофилов в гемограмме более 1000/мкл или при любом увеличении количества лейкоцитов, при стабильном кроветворении — с 4-го дня. Количество клеток CD34+ в периферической крови и лейкоконцентрате определялось методом проточной цитофлюориметрии.

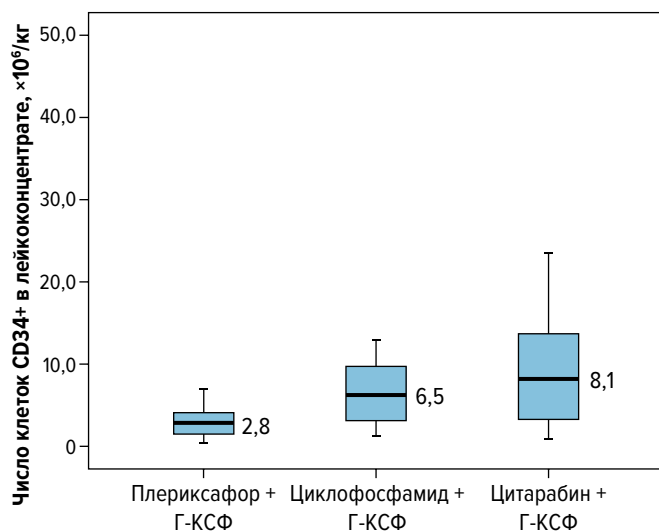


Рис. 1. Медиана числа заготовленных клеток CD34+ в лейкоконцентрате при использовании различных режимов мобилизации аутологичных ГСК у пациентов с гематологическими опухолями (кЛХ, НХЛ, ММ)

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Fig. 1. The median CD34+ cell collection in white-cell concentrate with various regimens of autologous HSC mobilization in hematologic malignancy (cHL, NHL, MM) patients

Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor.

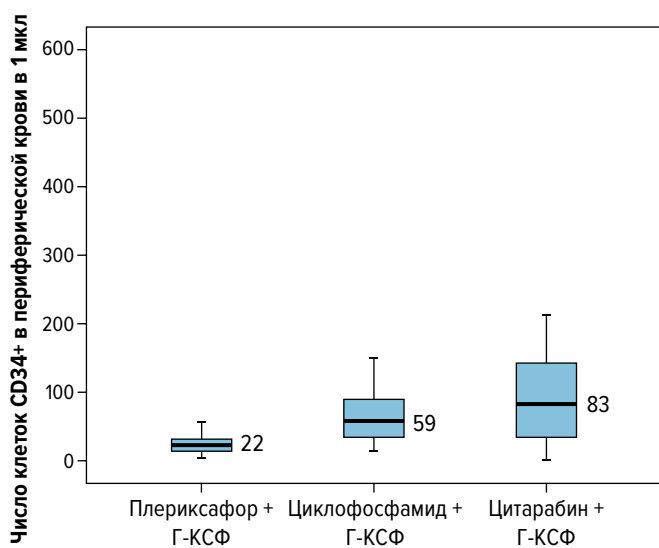


Рис. 2. Медиана максимального числа циркулирующих клеток CD34+ в периферической крови при использовании различных режимов мобилизации аутологичных ГСК у пациентов с гематологическими опухолями (кЛХ, НХЛ, ММ)

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Fig. 2. The median circulating CD34+ cell maximum in peripheral blood with various regimens of autologous HSC mobilization in hematologic malignancy (cHL, NHL, MM) patients

Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor.

Первая процедура афереза планировалась при условии достижения числа клеток CD34+ ≥ 20 /мкл в периферической крови при химиомобилизации и ≥ 7 /мкл при назначении комбинации плериксафора с Г-КСФ. Аферез проводился на аппарате Spectra Optia Apheresis System (Terumo ВСТ, США).

Минимальным количеством сбора клеток CD34+, достаточным для проведения одной аутоТГСК, было 2×10^6 /кг.

Таблица 2. Токсичность различных режимов химиомобилизации аутологичных ГСК у пациентов с гематологическими опухолями (кЛХ, НХЛ, ММ)

Показатель	Цитарабин +	Циклофос-	p
	Г-КСФ (n = 36)	фамид + Г-КСФ (n = 18)	
Тромбоцитопения III степени	1 (3 %)	0	1,000
Тромбоцитопения IV степени	16 (44 %)	1 (6 %)	0,004
Трансфузия тромбоконцентрата	13 (36 %)	1 (6 %)	0,020
Анемия IV степени	4 (11 %)	1 (6 %)	0,660
Трансфузия эритроцитарной взвеси	4 (11 %)	1 (6 %)	0,660
Нейтропения IV степени	15 (42 %)	4 (22 %)	0,230
Фебрильная нейтропения	1 (3 %)	3 (17 %)	0,100

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

Токсичность препаратов в режимах мобилизации аутологичных ГСК оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0.

Статистический анализ

Распределение выборки определялось методом Шапиро—Уилка. Количественные переменные при нормальном распределении оценивались с помощью дисперсионного анализа, при ненормальном распределении — критерия Краскела—Уоллиса для более двух независимых групп. Качественные переменные анализировались методом χ^2 либо точным критерием Фишера в зависимости от числа наблюдений оцениваемой переменной. Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v23, IBM. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность

Медиана числа заготовленных клеток CD34+ в лейкоконцентрате оказалась значимо больше в группе цитарабина (8,1; межквартильный интервал [МКИ] 3,2–13,6) в сравнении с группой циклофосфамида (6,5; МКИ 3,1–9,6) и плериксафора (2,8; МКИ 1,5–4,0; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Максимальное количество циркулирующих клеток CD34+ в периферической крови составило 83/мкл (МКИ 35–144/мкл) в группе цитарабина, 59/мкл (МКИ 36,0–87,6/мкл) в группе циклофосфамида и 22/мкл (МКИ 13,7–32,7/мкл) в группе плериксафора (рис. 2).

Оптимальное количество клеток CD34+ $\geq 5 \times 10^6$ /кг было достигнуто у 64 % больных ($n = 23$) из группы цитарабина + Г-КСФ, у 56 % ($n = 10$) — из группы циклофосфамида + Г-КСФ и у 16 % ($n = 5$) — из группы плериксафора + Г-КСФ ($p < 0,0001$).

Токсичность

Токсичность оценивалась в двух группах химиомобилизации аутологичных ГСК: цитарабином + Г-КСФ

и циклофосфамидом + Г-КСФ. Тромбоцитопения IV степени отмечалась у 44 % пациентов ($n = 16$) при мобилизации цитарабином и у 6 % ($n = 1$) — при мобилизации циклофосфамидом ($p = 0,004$). Это привело к необходимости трансфузии тромбоконцентрата у 36 % пациентов ($n = 13$) в группе цитарабина и у 6 % ($n = 1$) — в группе циклофосфамида ($p = 0,02$). Угрожающих жизни осложнений вследствие тромбоцитопении не отмечалось ни в одной из групп. Частота агранулоцитоза также оказалась выше в группе цитарабина (42 %, $n = 15$) в сравнении с группой циклофосфамида (22 %, $n = 4$; $p = 0,23$). При этом частота фебрильной нейтропении составила 3 % ($n = 1$) в группе цитарабина и 17 % ($n = 3$) в группе циклофосфамида ($p = 0,1$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Расширение возможностей противоопухолевой терапии и увеличение доступности препаратов способствуют повышению эффективности лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, в т. ч. с рефрактерным течением опухоли и рецидивами. При этом увеличивается количество кандидатов для консолидации достигнутого эффекта высокодозной химиотерапией с аутоТГСК. Предшествующее противоопухолевое лечение и несвоевременная заготовка ГСК могут стать причиной проблем при проведении одного из необходимых этапов аутоТГСК — мобилизации клеток CD34+ [13, 14].

В 2012 г. с помощью математической модели итальянская группа GITMO предложила критерии для определения пациентов с доказанной прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией клеток CD34+. В 2018 г. J. Olivieri и соавт. подвергли анализу предиктивные возможности выработанных критериев в эру плериксафора при 1318 мобилизациях аутологичных ГСК. Авторы предложили новую шкалу для определения пациентов с прогнозируемой неудовлетворительной мобилизацией аутологичных ГСК [3]. Исследователи группы GITMO доказали, что при сумме баллов 6,5 и более данная шкала демонстрирует высокий уровень специфичности (98 %), 32 % чувствительности и 71 % позитивной прогностической значимости.

У пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации сбор ГСК является важной задачей. Плериксафор, рекомендованный для пациентов с недостаточным выходом клеток CD34+ в периферическую кровь, зачастую недоступен [4]. Оптимальный режим мобилизации ГСК с высокой эффективностью и приемлемой токсичностью до настоящего времени не определен.

Активно изучается применение цитарабина в качестве режима химиомобилизации. Цитарабин характеризуется более высокой эффективностью мобилизации ГСК в сравнении с Г-КСФ [8, 9] и циклофосфамидом у пациентов с ММ [6, 7]. Кроме того, цитарабин + Г-КСФ демонстрирует более высокие показатели сбора клеток CD34+ у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации в сравнении с циклофосфамидом + Г-КСФ [12], ДНАР +

Г-КСФ [15]. Т. Kruzel и соавт. [10], С. Calderon-Cabrera и соавт. [16], А.Ф. Callera и соавт. [11] доказали высокую мобилизационную активность цитарабина в качестве второй линии мобилизации ГСК.

По результатам настоящего исследования мобилизация аутологичных ГСК цитарабином в дозе 400 мг/м² (4 введения в течение 2 дней) + Г-КСФ продемонстрировала более высокую эффективность в сравнении с циклофосфамидом + Г-КСФ и плериксафором + Г-КСФ у пациентов с факторами риска неудовлетворительного сбора. Медиана числа заготовленных клеток CD34+ составила 8,1 × 10⁶/кг в группе цитарабина, 6,5 × 10⁶/кг в группе циклофосфамида и 2,8 × 10⁶/кг в группе плериксафора. Максимальное количество клеток CD34+ в периферической крови также оказалось больше в группе цитарабина (83/мкл) в сравнении с группами циклофосфамида (59/мкл) и плериксафора (22/мкл); все режимы с добавлением Г-КСФ.

Медиана числа заготовленных клеток CD34+ в группе плериксафора оказалась в несколько раз меньше, чем в группе цитарабина и циклофосфамида. По всей вероятности, такой результат можно объяснить статусом пациентов, когда плериксафор в комбинации с Г-КСФ назначался в режиме «спасения». Как правило, это были больные с предшествующими неудовлетворительными мобилизациями ГСК в анамнезе, поражением костного мозга, рецидивами и рефрактерным течением опухоли, интенсифицированной противоопухолевой терапией и др.

При проведении химиомобилизации планирование дня афереза также может стать сложной задачей. Невозможность обеспечить сбор ГСК в период максимального выхода клеток CD34+ в периферическую кровь снижает эффективность мобилизации. По результатам нашего исследования медиана первого дня афереза в группе цитарабина составила 15 (диапазон 14–16 дней) от начала химиомобилизации, в группе циклофосфамида — 13,5 (диапазон 12–15 дней). На основании представленных данных можно заключить, что прогноз дня афереза при мобилизации цитарабином окажется более определенным в сравнении с циклофосфамидом.

Профиль токсичности химиомобилизации сопоставим с имеющимися в литературе данными. Наиболее частым осложнением мобилизации цитарабином + Г-КСФ была тромбоцитопения IV степени: у 44 % больных в сравнении с 7 % при мобилизации циклофосфамидом + Г-КСФ. Это привело к необходимости трансфузии тромбоцитов у 36 % пациентов в группе цитарабина и у 6 % — в группе циклофосфамида. Различия в частоте агранулоцитоза (42 % в группе цитарабина и 22 % в группе циклофосфамида) и фебрильной нейтропении (3 % в группе цитарабина и 17 % в группе циклофосфамида) оказались статистически незначимыми.

Ограничением данной работы является ее ретроспективный характер. У большинства пациентов с ММ (12 из 16; 75 %) мобилизация аутологичных ГСК проводилась циклофосфамидом + Г-КСФ. Следует отметить, что мобилизация циклофосфамидом, учитывая его дополнительный противоопухолевый эффект при плазмоклеточных опухолях, является стандартом у

пациентов с ММ. Негематологическая токсичность (тошнота, рвота, диарея, болевой синдром и др.) в данном исследовании не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитарабин в комбинации с Г-КСФ является эффективным и безопасным режимом мобилизации аутологичных ГСК у пациентов с прогнозируемым неудовлетворительным сбором. Мобилизацию ГСК цитарабином в дозе 400 мг/м² (4 в/в введения с интервалом 12 ч в течение 2 дней) с добавлением Г-КСФ вполне можно рекомендовать пациентам с лимфомами (кЛХ, НХЛ) из группы высокого риска неудовлетворительного сбора. При ММ требуется дальнейшее изучение эффективности режима цитарабин + Г-КСФ в качестве мобилизационного агента при подготовке пациентов к высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE, и внесли одинаковый вклад в работу над статьей.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and contributed equally to this article.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ 28.09.2022 г. (протокол № 5/276).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the NN Petrov National Medical Cancer Research Center 28.09.2022 (protocol #5/276).

ORCID

С.С. Елхова — <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>

Л.В. Филатова — <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>

И.С. Зюзгин — <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>

С.А. Волчёнков — <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

Л.А. Крамынин — <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>

Т.Ю. Семиглазова — <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mohty M, Azar N, Chabannon C, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(3):246–54. doi: 10.1038/s41409-017-0033-0.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):342–51. doi: 10.1038/bmt.2011.82.
- Olivieri J, Attolico I, Nuccorini R, et al. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(4):461–73. doi: 10.1038/s41409-017-0051-y.
- Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al. (eds.) *The EBMT Handbook.* Cham: Springer; 2024. pp. 151–7.
- DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767–73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
- Jelinek T, Adamusova L, Popkova T, et al. Cytarabine +G-CSF is more effective than cyclophosphamide +G-CSF as a stem cell mobilization regimen in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):1107–14. doi: 10.1038/s41409-018-0396-x.
- Bogucka-Fedorczuk A, Czyz A, Kalicinska E, et al. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2020;35(4):246–54. doi: 10.1002/jca.21784.
- Czerw T, Sados-Wojciechowska M, Michalak K, et al. Increased Efficacy of Stem Cell Chemomobilization with Intermediate-Dose Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Compared with G-CSF Alone in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):248–55. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.023.
- Luo C, Wu G, Huang X, et al. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):123. doi: 10.1186/s13287-022-02802-6.
- Kruzel T, Sados-Wojciechowska M, Najda J, et al. Very high efficacy of intermediate-dose cytarabine in combination with G-CSF as a second-line mobilization of hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 2012;96(2):287–9. doi: 10.1007/s12185-012-1135-5.
- Callera AF, Rosa ES, Callera F. Intermediate-dose cytarabine plus G-CSF as mobilization regimen for newly diagnosed multiple myeloma and heavily pre-treated patients with hematological and non-hematological malignancies. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(3):318–22. doi: 10.1016/j.transci.2019.03.018.
- Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(7):915–21. doi: 10.1038/bmt.2012.269.
- Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):865–72. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
- Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
- Giebel S, Sados-Wojciechowska M, Halaburda K, et al. Increased efficacy of intermediate-dose cytarabine + G-CSF compared to DHAP + G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoma: an analysis by the Polish lymphoma research group. *Ann Hematol.* 2016;95(2):263–9. doi: 10.1007/s00277-015-2557-y.
- Calderon-Cabrera C, Carmona Gonzalez M, Martin J, et al. Intermediate doses of cytarabine plus granulocyte-colony-stimulating factor as an effective and safe regimen for hematopoietic stem cell collection in lymphoma patients with prior mobilization failure. *Transfusion.* 2015;55(4):875–9. doi: 10.1111/trf.12906.