

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Сравнительный анализ эффективности режимов мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

Comparative Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Mobilization Regimens in Multiple Myeloma Patients

*И.И. Кострома¹, Ж.В. Чубукина¹, В.А. Юдина^{1,2},
Н.А. Романенко¹, Е.И. Степченкова^{3,4},
С.С. Бессмельцев¹, С.В. Сидоркевич¹, С.В. Грицаев¹*

*II Kostroma¹, ZhV Chubukina¹, VA Yudina^{1,2},
NA Romanenko¹, EI Stepchenkova^{3,4}, SS Bessmeltsev¹,
SV Sidorkevich¹, SV Gritsaev¹*

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

² VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

³ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁴ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁴ NI Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнить эффективность различных по составу и интенсивности режимов мобилизации (РМ) для определения критериев, позволяющих персонализировать выбор РМ с учетом клинических и гематологических особенностей больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и заготовки аутотрансплантата у 177 больных с впервые диагностированной ММ. Пациенты распределены в 4 группы. В 1-й группе 62 больных с медианой возраста 53 года получали циклофосфамид (ЦФ) в дозе 3 г/м² однократно в качестве РМ. Во 2-й группе 71 больному с медианой возраста 58 лет назначался винорелбин в дозе 35 мг/м². В 3-й группе 33 больным с медианой возраста 55 лет вводился гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в монорежиме. Четвертую группу составили 11 больных с медианой возраста 57 лет, у которых введение Г-КСФ было усилено назначением плериксафора. В РМ Г-КСФ использовался в дозе 10 мкг/кг. Во всех случаях химиомобилизации Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг в сутки назначали с 4-го дня после введения противоопухолевого препарата, предусмотренного в РМ.

Результаты. Медиана длительности периода от начала РМ до 1-го сеанса лейкоцитафереза в 4 группах составила 11, 8, 5 и 5 дней соответственно. В день 1-го сеанса лейкоцитафереза медиана количества заготовленных клеток CD34+ в 3-й группе была значимо меньше, чем в 1, 2 и 4-й группах, — 2,2 vs 3,79, 7,22 и 3,9 × 10⁶/кг соответственно. Суммарное количество заготовленных клеток CD34+ после 2 сеансов лейкоцитафереза также было

ABSTRACT

Aim. To compare the efficacy of mobilization regimens (MR) differing in their composition and intensity, with the purpose of defining the criteria to personalize the choice of MR based on clinical and hematological characteristics of multiple myeloma (MM) patients.

Materials & Methods. A retrospective analysis of the autologous hematopoietic stem cell (HSC) mobilization and autograft harvesting results was performed in 177 patients with newly diagnosed MM. The patients were divided into 4 groups. Group 1 included 62 patients with the median age of 53 years who were treated with single injection of cyclophosphamide (CF) dose 3 g/m² as MR. Group 2 consisted of 71 patients with the median age of 58 years who received vinorelbine 35 mg/m². Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as a monoregimen was administered to group 3 consisting of 33 patients with the median age of 55 years. Group 4 included 11 patients with the median age of 57 years who received G-CSF enhanced by plerixafor administration. G-CSF 10 µg/kg was used as MR. In all chemomobilization cases, daily G-CSF 10 µg/kg started on Day 4 from the administration of the chemotherapy drug prescribed as MR.

Results. In the analyzed groups, the median time from MR start to the first leukocyte apheresis session was 11, 8, 5, and 5 days, respectively. On the first leukocyte apheresis day, the median CD34+ cell collection in group 3 was significantly lower than in groups 1, 2, and 4: 2.2 × 10⁶/kg vs. 3.79 × 10⁶/kg, 7.22 × 10⁶/kg, and 3.9 × 10⁶/kg, respectively. The total CD34+ cell collection after two leukocyte apheresis sessions was also the lowest in group 3 compared with groups 1, 2, and 4: 3.22 × 10⁶/kg vs. 5.2 × 10⁶/kg, 4.95 × 10⁶/kg, and 7.5 × 10⁶/kg, respectively. In the analyzed groups, the

наименьшим в 3-й группе по сравнению с 1, 2 и 4-й группами — 3,22 vs 5,2, 4,95 и 7,5 × 10⁶/кг соответственно. Частота мобилизаций с количеством заготовленных клеток CD34+ менее 2 × 10⁶/кг в 4 группах была следующей: 6,5, 5,6, 18,2 и 9,1%. При оценке результатов у всех больных, включенных в настоящее исследование, обнаружена прямая зависимость количества заготовленных клеток CD34+ от назначения леналидомида в предшествующий мобилизации аутологичных ГСК период. Значимое различие в количестве заготовленных клеток CD34+ в группах больных, получавших и не получавших леналидомид, имело место при использовании РМ с винорелбином или Г-КСФ в монорежиме ($p = 0,001$ и $p = 0,022$ соответственно). При использовании ЦФ или комбинации Г-КСФ с плериксафором значимых различий не выявлено.

Заключение. На основании полученных данных в качестве основных критериев выбора одного из четырех РМ определены возраст пациента с ММ, наличие сопутствующих заболеваний, а также указание на прием леналидомида в анамнезе или отсутствие такового.

Ключевые слова: множественная миелома, режимы мобилизации, заготовка аутологичных ГСК.

Получено: 13 июля 2023 г.

Принято в печать: 2 декабря 2023 г.

Для переписки: Иван Иванович Кострома, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-54-68; e-mail: obex@rambler.ru

Для цитирования: Кострома И.И., Чубукина Ж.В., Юдина В.А. и др. Сравнительный анализ эффективности режимов мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):43–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-43-49

rate of mobilization with CD34+ cell collection < 2.0 × 10⁶/kg was 6.5 %, 5.6 %, 18.2 %, and 9.1 %. The evaluation of the results in all patients showed a direct correlation of CD34+ cell collection with lenalidomide administered before autologous HSC mobilization. A significant difference in CD34+ cell collection in lenalidomide recipients vs. non-recipients was reported when vinorelbine as MR and G-CSF as monoregimen ($p = 0.001$ and $p = 0.022$, respectively) were used. No significant differences were observed either with CF or G-CSF combined with plerixafor treatment.

Conclusion. Based on the findings, age of a MM patient, comorbidities, and prior lenalidomide administration can be regarded as key criteria for choosing one of 4 MRs.

Keywords: multiple myeloma, mobilization regimens, autologous HSC collection.

Received: July 13, 2023

Accepted: December 2, 2023

For correspondence: Ivan Ivanovich Kostroma, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-54-68; e-mail: obex@rambler.ru

For citation: Kostroma II, Chubukina ZhV, Yudina VA, et al. Comparative Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Mobilization Regimens in Multiple Myeloma Patients. Clinical oncohematology. 2024;17(1):43–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-43-49

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) служит стандартной консолидирующей опцией в алгоритме лечения тех больных множественной миеломой (ММ), которые по возрасту и соматическому статусу определены как кандидаты на высокодозную химиотерапию [1, 2].

Улучшение выживаемости, фиксируемое после проведения аутоТГСК [3–6], необходимо рассматривать в контексте результативности отдельных этапов лечения больных ММ, включая пред- и посттрансплантационный периоды. Эффективность непосредственно аутоТГСК складывается из характеристик аутотрансплантата, циторедуктивного потенциала режима кондиционирования, сроков восстановления кроветворной и иммунной систем, частоты и тяжести развивающихся осложнений.

Приоритетным источником получения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в настоящее время считается периферическая кровь. С целью мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь используются режимы мобилизации (РМ), которые условно можно разделить на

три группы [7]. Первая предусматривает назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в монорежиме, вторая предполагает использование комбинации Г-КСФ с плериксафором, и, наконец, в третьей группе применяются комбинации одного противоопухолевого препарата с Г-КСФ, т. е. так называемая химиомобилизация. Кроме того, в качестве одного из вариантов РМ нередко используются интенсивные курсы химиотерапии (например, ДНАР и др.), целью которых является не только мобилизация ГСК, но и подавление активности опухоли [8].

С точки зрения состава РМ необходимо отметить разные подходы к назначению плериксафора в комбинации с ростовым фактором, а также разную интенсивность режимов химиомобилизации. Так, введение плериксафора может быть запланировано заранее или, напротив, назначаться в случае прогнозирования неудачной мобилизации по результатам предварительной оценки количества циркулирующих в крови клеток CD34+. Интенсивность режимов химиомобилизации варьирует от стандартно назначаемого циклофосфида (ЦФ) в высоких или промежуточных дозах до низкоинтенсивного режима с введением винорелбина [9–11].

Улучшение физического состояния и субъективного самочувствия больных ММ на фоне лечения с использованием 3- и 4-компонентных индукционных схем, включающих препараты с разным механизмом действия, создает условия для увеличения количества кандидатов на выполнение аутоГСК за счет повышения верхней возрастной планки до 70 лет и старше [12–14]. С другой стороны, применение леналидомида и даратумумаба, особенно в случае длительного назначения и/или короткого интервала от завершения их использования до инициации мобилизации ГСК, нередко может послужить причиной заготовки недостаточного количества клеток CD34+, особенно в случае использования Г-КСФ в монорежиме [15–22].

Таким образом, имея в арсенале различающиеся по своему составу и интенсивности РМ, гематолог сталкивается с проблемой выбора одного из них. Учет возраста пациента и характера предшествующей терапии позволяет обеспечивать заготовку ГСК в объеме, достаточном для проведения одной или, при необходимости, двух аутоГСК.

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ эффективности четырех вариантов РМ с определением основных критериев, позволяющих персонифицировать выбор одного из них у конкретного пациента с ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения сформулированной цели проведен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 177 больных с впервые диагностированной ММ.

Принципиальные критерии выбора историй болезни из базы данных были следующими:

- отсутствие в анамнезе указаний на применение плериксафора, за исключением случаев, когда назначение препарата в комбинации с Г-КСФ было предварительно запланировано;
- проведение не более 2 сеансов лейкоцитафереза.

В зависимости от состава РМ были сформированы 4 группы больных. В первых двух использовались режимы химиомобилизации. В двух других группах РМ не содержали цитостатических препаратов и/или других противомиеломных средств.

В 1-й группе ($n = 62$) использовался ЦФ, во 2-й ($n = 71$) — винорелбин. В 3-й группе ($n = 33$) назначался Г-КСФ в монорежиме. Комбинация Г-КСФ и плериксафора применялась у 11 больных, которые составили 4-ю группу.

ЦФ вводили внутривенно капельно в дозе 3 г/м² однократно. Винорелбин назначали внутривенно капельно в дозе 35 мг/м² однократно.

Доза Г-КСФ составляла 10 мкг/кг в сутки независимо от варианта РМ. В случае химиомобилизации Г-КСФ начинали вводить с 4-го дня после введения противоопухолевого препарата.

Больным 4-й группы плериксафор назначался подкожно в фиксированной дозе 20 мг на 4-й день после начала ежедневного введения Г-КСФ за 10–11 ч до запланированного сеанса лейкоцитафереза.

Дату первого сеанса лейкоцитафереза определяли по содержанию клеток CD34+ в 1 мкл периферической крови. Этот показатель должен составлять не менее 10 клеток CD34+ при количестве лейкоцитов не менее 5×10^9 /л.

Контроль количества клеток CD34+ в периферической крови начинали с 10-го дня при использовании ЦФ, с 6-го дня при назначении винорелбина и осуществляли на 4-й день при введении Г-КСФ в монорежиме. В случае применения комбинации Г-КСФ с плериксафором первый сеанс лейкоцитафереза планировали на 5-й день.

Аферезы осуществляли на сепараторе клеток крови COBE Spectra (Terumo BCT, США) и, начиная с 2020 г., Spectra Optia (Terumo BCT, США).

В работе использовали лазерный проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), набор реагентов Stem-KIT (Beckman Coulter, США) и программное обеспечение stemCXP Software, основанное на международном протоколе согласно рекомендациям International Society of Chemotherapy and Graft Engineering (ISHAGE).

К неудачным мобилизациям относили случаи с заготовкой клеток CD34+ менее 2×10^6 /кг, учитывая факт надежного приживания аутотрансплантата при количестве клеток CD34+ не менее 2×10^6 /кг [23].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы BIOSTAT. Статистическая значимость показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста больных в 1, 2, 3 и 4-й группах составила 53, 58, 55 и 57 лет соответственно. Больные во 2-й группе были значимо старше больных из 1-й группы ($p = 0,0002$). Причина — преимущественный отбор в группу с винорелбином больных 60 лет и старше: 36,1 ($n = 26$) vs 14,5 % ($n = 9$) в 1-й группе ($p = 0,003$).

В период, предшествовавший проведению лейкоцитафереза, примерно $1/3$ больных принимала леналидомид. Наибольшее число таких больных было во 2-й и 4-й группах — 43,1 ($n = 31$) и 36,4 % ($n = 4$) соответственно. Однако различия не достигали статистически значимых величин ($p > 0,05$).

В целом, несмотря на небольшое число больных ММ, получавших на индукционном этапе даратумумаб ($n = 22$), меньшая их часть ($n = 5$; 22,7 %) включена в группу с плериксафором, что было значимо меньше, чем в трех других группах: 6 (28,7 %) в 1-й группе ($p = 0,002$), 8 (35,4 %) — во 2-й ($p = 0,003$) и 3 (13,2 %) — в 3-й ($p = 0,006$).

Среди принимавших леналидомид 5 (83,3 %), 4 (50,0 %), 2 (66,7 %) и 3 (60,0 %) больных из 1, 2, 3 и 4-й групп соответственно получали даратумумаб на индукционном этапе лечения.

Наибольшая медиана длительности периода от даты начала РМ до дня проведения первого сеанса

лейкоцитафереза у больных, которым назначался ЦФ, оказалась равной 11 дням. Этот показатель был значимо больше, чем во 2 (8 дней; $p < 0,05$), 3 (5 дней; $p = 0,05$) и 4-й группах (5 дней; $p < 0,05$). Медиана длительности периода от начала РМ до даты процедуры лейкоцитафереза при использовании винорелбина была также значимо больше (8 дней), чем в группах без цитостатических препаратов: 5 дней при назначении Г-КСФ в монорежиме ($p < 0,05$) и 5 дней при назначении Г-КСФ с плериксафором ($p = 0,05$).

В день первого сеанса лейкоцитафереза наименьшее количество (медиана) заготовленных клеток CD34+ было в 3-й группе, т. е. с использованием Г-КСФ в монорежиме, — $2,2 \times 10^6$ /кг. Значимо большее число клеток CD34+ содержалось в продуктах афереза в 1 ($3,79 \times 10^6$ /кг; $p = 0,010$), 2 ($7,22 \times 10^6$ /кг; $p = 0,001$) и 4-й группах ($3,9 \times 10^6$ /кг; $p = 0,043$).

Суммарное количество (медиана) заготовленных клеток CD34+ также было наименьшим в 3-й группе: $3,22$ vs $5,2 \times 10^6$ /кг в 1-й группе ($p = 0,0006$), $4,95 \times 10^6$ /кг во 2-й группе ($p = 0,007$) и $7,5 \times 10^6$ /кг в 4-й группе ($p = 0,018$).

Независимо от варианта использованного РМ во всех группах медиана количества клеток CD34+ была достаточной для проведения одной аутоТГСК.

Частота неудачных мобилизаций в группах оказалась следующей: 6,5, 5,6, 18,2 и 9,1 %. Иными словами, наибольшее количество неудачных мобилизаций было зафиксировано в 3-й группе ($n = 33$) с РМ Г-КСФ в монорежиме, а наименьшее — во 2-й группе ($n = 71$) при назначении винорелбина. Различия по частоте неудачных мобилизаций в сравниваемых 3-й и 2-й группах оказались статистически значимыми ($p = 0,043$). Различий между другими группами по этому показателю не выявлено.

Характеристика больных и результаты заготовки аутотрансплантата представлены в табл. 1.

При разборе случаев с неудачной мобилизацией оказалось, что после первого сеанса афереза число больных с содержанием клеток CD34+ в количестве менее 2×10^6 /кг было равным 16 (25,8 %), 13 (18,3 %), 15 (45,5 %) и 2 (18,2 %) в 4 группах соответственно. Наибольшее число больных с неудачей после первого сеанса афереза было в группе с Г-КСФ в монорежиме, хотя различия достигали статистически значимых величин только при сравнении со 2-й группой — 45,5 vs 18,3 % ($p = 0,003$) (табл. 2).

Повторный сеанс афереза с целью заготовки дополнительного количества клеток CD34+, необходимого для получения не менее субоптимального их числа, т. е. 2×10^6 /кг, был инициирован по группам у 15, 11, 12 и 2 больных соответственно. Из них у 3 (20 %), 2 (18,2 %), 3 (25 %) и 1 (50 %) (суммарно $n = 9$) больных из 1, 2, 3 и 4-й групп соответственно конечная цель так и не достигнута (см. табл. 2).

При определении влияния состава терапии, предшествовавшей заготовке аутологичных ГСК, была установлена прямая зависимость между приемом леналидомида и качеством сбора клеток CD34+ с точки зрения их количества в продукте афереза. Анализ по группам показал статистически значимо сниженное число клеток CD34+ во 2-й группе с использованием РМ винорелбином у больных, получавших ленали-

домид ($3,48 \times 10^6$ /кг). У пациентов, не получавших леналидомида ко времени афереза, число клеток CD34+ составило $6,95 \times 10^6$ /кг. Различия между сравниваемыми группами оказались статистически значимыми ($p = 0,001$). В 3-й группе у больных с предшествующим приемом леналидомида и без такового число клеток CD34+ составило $2,2$ vs $4,03 \times 10^6$ /кг соответственно ($p = 0,022$). Напротив, при использовании ЦФ или комбинации Г-КСФ с плериксафором продукты афереза по числу клеток CD34+ практически не различались (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования представляется возможным сформулировать два основных тезиса:

- 1) каждый из 4 проанализированных вариантов РМ позволяет заготовить у больных ММ трансплантат аутологичных ГСК с числом клеток CD34+ в объеме, достаточном для проведения не менее 1 трансплантации;
- 2) наличие в арсенале гематолога 4 РМ аутологичных ГСК позволяет персонализировать выбор варианта РМ по составу и интенсивности назначаемых препаратов с учетом статуса больного, характера предшествующей терапии и числа планируемых аутоТГСК (одноточная или тандемная).

С. Luo и соавт. провели сетевой метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований [24]. В результате установлено, что комбинации промежуточных доз цитарабина с Г-КСФ, ЦФ с Г-КСФ или Г-КСФ с плериксафором имеют несомненный мобилизационный приоритет над Г-КСФ в монорежиме. Одновременно с выделением положительных сторон отдельных РМ авторы подчеркивают, что если при использовании Г-КСФ с плериксафором отмечается низкая вероятность развития эпизодов фебрильной нейтропении, отсутствует потребность в системной терапии антибиотиками и в госпитализации, то отличительная особенность химиомобилизации заключается в большем объеме заготавливаемых клеток CD34+. Наряду с низкой стоимостью предполагается также санирующее влияние режимов химиомобилизации на костный мозг. Однако следует признать, что ответ на вопрос о дополнительном циторедуктивном действии РМ остается открытым [9]. Что же касается затратности, то совокупность уменьшения длительности этапа мобилизации, а также числа сеансов лейкоцитафереза, увеличения количества заготавливаемых клеток CD34+ и отсутствия необходимости в повторной мобилизации клеток CD34+ определяет несомненную экономическую выгоду от применения РМ с плериксафором [25–27].

Результаты нашего исследования, не будучи исключением, подтверждают наименьший мобилизационный потенциал Г-КСФ в монорежиме. С другой стороны, несмотря на небольшое число наблюдений, определено условие, позволяющее существенно повысить результативность РМ, не содержащего цитостатических препаратов, — это дополнительное, предва-

Таблица 1. Результаты заготовки аутологических ГСК у больных ММ в группах с различными режимами мобилизации ($n = 177$)

Показатель	Группа 1, циклофосфамид + Г-КСФ	Группа 2, винорелбин + Г-КСФ	Группа 3, Г-КСФ в монорежиме	Группа 4, Г-КСФ + плериксафор	p^*
Число больных	62	71	33	11	
Медиана (диапазон) возраста, лет	53 (26–66)	58 (37–66)	55 (25–69)	57 (48–66)	1 vs 2; $p = 0,0002$
≥ 60 лет, n (%)	9 (14,5)	26 (36,1)	9 (27,3)	3 (27,3)	
Леналидомид, n (%)	17 (27,4)	31 (43,1)	9 (27,3)	4 (36,4)	
Даратумумаб, n (%)	6 (9,7)	8 (11,1)	3 (9,1)	5 (45,5)	1 vs 4; $p = 0,002$ 2 vs 4; $p = 0,003$ 3 vs 4; $p = 0,006$
Даратумумаб и леналидомид, n (%)**	5 (29,4)	4 (12,9)	2 (22,2)	3 (75,0)	
Медиана (диапазон) времени от начала РМ до 1-го сеанса афереза, дни	11 (9–15)	8 (7–14)	5 (4–12)	5 (4–7)	1 vs 2; $p < 0,05$ 1 vs 3; $p = 0,05$ 1 vs 4; $p < 0,05$ 2 vs 3; $p < 0,05$ 2 vs 4; $p = 0,05$
1-й сеанс афереза: медиана (диапазон) клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	3,79 (0,17–23,2)	7,22 (0,14–33,2)	2,2 (0,4–9,1)	3,9 (0,95–14,4)	1 vs 3; $p = 0,010$ 2 vs 3; $p = 0,001$ 4 vs 3; $p = 0,043$
2-й сеанс афереза, n (%)	43 (69,4)	21 (29,6)	18 (54,5)	5 (45,5)	
Медиана (диапазон) суммарного количества клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	5,2 (0,5–29,1)	4,95 (0,27–33,2)	3,22 (0,59–10,8)	7,5 (1,5–14,4)	1 vs 3; $p = 0,0006$ 2 vs 3; $p = 0,007$ 3 vs 4; $p = 0,018$
Больные с клетками CD34+ $\leq 2 \times 10^6/\text{кг}$, n (%)	4 (6,5)	4 (5,6)	6 (18,1)	1 (9,1)	2 vs 3; $p = 0,043$

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ММ — множественная миелома; РМ — режим мобилизации.

* Сравнение по группам.

** Процент от числа больных, получавших леналидомид.

Таблица 2. Результаты заготовки аутологических ГСК у больных ММ с неудачей после 1-го сеанса лейкоцитафереза

Показатель	Группа 1, циклофосфамид + Г-КСФ	Группа 2, винорелбин + Г-КСФ	Группа 3, Г-КСФ в монорежиме	Группа 4, Г-КСФ + плериксафор	p^*
Число больных	62	71	33	11	
Больные с клетками CD34+ $< 2 \times 10^6/\text{кг}$ после 1-го сеанса афереза, n (%)	16 (25,8)	13 (18,3)	15 (45,5)	2 (18,2)	1 vs 3; $p = 0,051$ 2 vs 3; $p = 0,003$
2-й сеанс афереза, n	15	11	12	2	
Больные с клетками CD34+ $\geq 2 \times 10^6/\text{кг}$ после 2-го сеанса афереза, n (%)	12 (80,0)	9 (81,8)	9 (75,0)	1 (50,0)	

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

* Сравнение по группам.

Таблица 3. Режимы мобилизации и число клеток CD34+ в продуктах афереза у больных ММ, получавших и не получавших на этапе индукционного лечения леналидомид

Режим мобилизации аутологических ГСК	Применение леналидомида на этапе индукции				
	Да		Нет		p
	n	Медиана (диапазон) числа клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	n	Медиана (диапазон) числа клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	
Группа 1, циклофосфамид + Г-КСФ	17	4,1 (0,4–10,9)	45	5,84 (0,58–29,13)	0,181
Группа 2, винорелбин + Г-КСФ	32	3,48 (0,27–15,75)	39	6,95 (2,6–33,2)	0,001
Группа 3, Г-КСФ в монорежиме	9	2,2 (0,59–3,56)	24	4,03 (0,7–10,86)	0,022
Группа 4, Г-КСФ + плериксафор	5	5,3 (1,51–14,46)	6	8,57 (2,3–8,94)	0,662
Всего	63	3,56	114	5,34	

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

рительно запланированное введение плериксафора. Данная опция представляется наиболее оправданной у больных ММ старшего возраста, у которых высокодозный режим химиомобилизации нежелателен из-за риска развития токсических осложнений, а использование РМ с включением винорелбина может

оказаться неэффективным при указании в анамнезе на длительный прием леналидомида и/или применение даратумумаба.

Эффективность РМ определяется большим числом факторов. Принципиальным предиктором удачной мобилизации считается количество циркулирующих

клеток CD34+ в периферической крови в день проведения лейкоцитафереза [7]. Немаловажным фактором служит и характер предшествующей терапии, а именно назначение леналидомида и даратумумаба. РМ, с помощью которых можно преодолевать негативное влияние ранее проведенной противоопухолевой терапии у больных ММ, позволяют гематологам не ограничиваться конкретным числом курсов индукционного лечения, включающих определенные лекарственные препараты, для достижения максимально возможного ответа в предтрансплантационный период.

В настоящем исследовании подтверждается негативное влияние леналидомида на клеточность заготавливаемого трансплантата аутологичных ГСК. Учитывая, что 13–75 % больных ММ с разными РМ на предшествующих этапах наряду с леналидомидом получали даратумумаб, нельзя исключить, что неудачный сбор аутологичных ГСК может быть связан с назначением не только леналидомида, но и даратумумаба. Вместе с тем важной клинической находкой может служить тот факт, что при применении в качестве РМ комбинации ЦФ с Г-КСФ и Г-КСФ с плериксафором негативное влияние предшествующей терапии (леналидомид, даратумумаб) нивелируется.

Возможность преодолевать негативное влияние предшествующей терапии на количество заготавливаемых клеток CD34+ у больных ММ с помощью химиомобилизации или комбинации Г-КСФ с плериксафором продемонстрирована в ряде исследований [8, 28, 29].

Так, В. Rybinski и соавт. [28] проанализировали результаты заготовки аутоаутологичного трансплантата у 94 больных ММ в зависимости от числа курсов с леналидомидом. Для мобилизации ГСК больным назначался Г-КСФ в комбинации с плериксафором или ЦФ в дозе 1,5 г/м² в комбинации с Г-КСФ ± плериксафор. У больных ММ с длительным приемом леналидомида на протяжении 6 циклов и более возникла необходимость в проведении большего числа сеансов лейкоцитафереза и увеличении времени выполнения самой процедуры.

В своей работе А. Cowan и соавт. [8] при использовании с целью мобилизации аутологичных ГСК цитостатических препаратов или Г-КСФ не обнаружили различий в количестве заготовленных клеток CD34+ у больных ММ, которые получали леналидомид на протяжении до 6 циклов, более 6 циклов или не принимали его вовсе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ретроспективный характер настоящего исследования и небольшое число больных, которым назначалась комбинация Г-КСФ с плериксафором, полученные результаты позволяют индивидуализировать выбор РМ для заготовки аутоаутологичного трансплантата у пациентов с ММ.

У больных ММ моложе 65 лет и с низким индексом коморбидности или отсутствием тяжелых сопутствующих заболеваний независимо от длительности приема леналидомида режимом выбора может служить комбинация ЦФ с Г-КСФ или Г-КСФ с плериксафором. Данные режимы можно признать приоритет-

ными у этой категории больных и при планировании тандемной или повторной аутоТГСК.

В случае отягощенного анамнеза может использоваться комбинация винорелбина с Г-КСФ или Г-КСФ с плериксафором. Первый РМ винорелбином с Г-КСФ оправдан при планировании одиночной аутоТГСК у больных ММ без предшествующего лечения леналидомидом или с ограниченным числом циклов. При длительном приеме леналидомида предпочтителен РМ аутологичных ГСК с плериксафором.

У больных ММ 65 лет и старше предпочтительными представляются режимы с винорелбином или Г-КСФ с плериксафором. Критериями для выбора конкретного РМ должны быть характер предшествующей терапии и количество запланированных аутоТГСК.

Учитывая тот факт, что применение Г-КСФ в монорежиме для заготовки аутологичных ГСК сопряжено с большой частотой неудачных мобилизаций, использование данного режима можно планировать только при условии наличия плериксафора.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФ № 20-15-00081.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Грицаев, И.И. Кострома.

Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, Ж.В. Чубукина, В.А. Юдина, Н.А. Романенко, Е.И. Степченкова, С.В. Грицаев.

Предоставление материалов исследования: И.И. Кострома, Ж.В. Чубукина, В.А. Юдина, Н.А. Романенко, Е.И. Степченкова, С.В. Грицаев.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: И.И. Кострома, Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, Е.И. Степченкова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: С.В. Сидоркевич, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1). Вестник гематологии. 2022;18(2):4–26.
[Bessmeltsev SS. Multiple myeloma: diagnosis and therapy (part 1). Vestnik gematologii. 2022;18(2):4–26. (In Russ)]
2. Клинические рекомендации. Множественная миелома. 2020 (электронный документ). Доступно по: www.oncology-association.ru/mnozhestvennaja_myeloma.pdf. Ссылка активна на 05.07.2023.
[Clinical guidelines. Multiple myeloma. 2020 (Internet). Available from: www.oncology-association.ru/mnozhestvennaja_myeloma.pdf. Accessed 05.07.2023. (In Russ)]
3. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2014;28(5):1122–8. doi: 10.1038/leu.2013.313.
4. Femand J, Katsahian S, Divine M, et al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma

patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myeloma-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227–33. doi: 10.1200/JCO.2005.03.0551.

5. Mina R, Petrucci M, Corradini P, et al. Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(8):533–40. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.019.

6. Mohan M, Kendrick S, Szabo A, et al. Clinical implications of loss of bone marrow minimal residual disease negativity in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021;6(3):808–17. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005822.

7. Кострома И.И., Жернякова А.А., Грицаев С.В. Отдельные аспекты заготовки аутооттрансплантата у больных множественной миеломой. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):504–9.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Gritsaev SV. Some aspects of autotransplant collection in patients with multiple myeloma. *Voprosy onkologii*. 2019;65(4):504–9. (In Russ)]

8. Cowan A, Stevenson P, Green D, et al. Prolonged lenalidomide therapy does not impact autologous peripheral blood stem cell mobilization and collection in multiple myeloma patients: a single-center retrospective analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(8):661.e1–661.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.010.

9. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12.

[Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Bessmel'tsev SS. Certain Aspects of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology*. 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12. (In Russ)]

10. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Кострома И.И. и др. Первый опыт мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь винорелбином у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017;4:30–5.

[Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Kostroma II, et al. A first step in mobilization of hematopoietic stem cells into peripheral blood by vinorelbine in patients with lymphoproliferative diseases. *Meditsina ekstremalnykh situatsii*. 2017;4:30–5. (In Russ)]

11. Грицаев С.В., Кострома И.И., Чубукина Ж.В. и др. Сравнительная эффективность винорелбина и циклофосфана в режиме мобилизации для заготовки аутооттрансплантата. *Medline.ru*. 2017;18:409–24.

[Gritsaev SV, Kostroma II, Chubukina ZhV, et al. Comparative effectiveness of vinorelbine and cyclophosphan as mobilization regimen for autotransplant harvesting. *Medline.ru*. 2017;18:409–24. (In Russ)]

12. Кострома И.И., Юдина В.А., Сабитова Р.Р. и др. Эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой старше 60 лет. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(3):287–93. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-287-293.

[Kostroma II, Yudina VA, Sabitova RR, et al. Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients Aged over 60 Years. *Clinical oncohematology*. 2023;16(3):287–93. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-287-293. (In Russ)]

13. Mian H, Mian O, Rochweg B, et al. Autologous stem cell transplant in older patients (age ≥ 65) with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(1):93–9. doi: 10.1016/j.jgo.2019.05.014.

14. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *Haematologica*. 2022;107(1):231–42. doi: 10.3324/haematol.2020.262360.

15. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние

предшествующей аутоГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197.

[Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina ZhV, et al. Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT. *Clinical oncohematology*. 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197. (In Russ)]

16. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007;21(9):2035–42. doi: 10.1038/sj.leu.2404801.

17. Paripati H, Stewart A, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(6):1282–4. doi: 10.1038/sj.leu.2405100.

18. Bhutani D, Zonder J, Valent J, et al. Evaluating the effects of lenalidomide induction therapy on peripheral stem cells collection in patients undergoing autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2437–42. doi: 10.1007/s00520-013-1808-5.

19. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):718–23. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.02.011.

20. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29–38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.

21. Voorhees P, Kaufman J, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936–45. doi: 10.1182/blood.2020005288.

22. Mishra K, Jandial A, Sandal R, et al. Poor mobilisation after daratumumab based combination chemotherapy in patients of newly diagnosed multiple myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019;35(3):584–6. doi: 10.1007/s12288-019-01135-4.

23. Weaver C, Hazelton B, Birch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995;86(10):3961–9.

24. 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.

25. Chen K, Bucci T, Shaw J, et al. Plerixafor strategies for autologous hematopoietic cell transplant mobilization: A comparison of efficacy and cost. *Transfus Apher Sci*. 2022;61(2):103303. doi: 10.1016/j.transci.2021.

26. Passos R, Feldens T, Marcolino M, et al. Economic evaluation of plerixafor addition in the mobilization and leukapheresis of hematopoietic stem cells for autologous transplantation: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2023;23(1):15–28. doi: 10.1080/14737167.2023.2140140.

27. Lazzaro C, Castagna L, Lanza F, et al. Chemotherapy-based versus chemotherapy-free stem cell mobilization (± plerixafor) in multiple myeloma patients: an Italian cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(8):1876–87. doi: 10.1038/s41409-021-01251-8.

28. Rybinski B, Rapoport A, Badros A, et al. Prolonged lenalidomide induction does not significantly impair stem cell collection in multiple myeloma patients mobilized with cyclophosphamide or plerixafor: a report from the Covid era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(8):e716–e729. doi: 10.1016/j.clml.2022.03.013.

29. Dhakal B, Zhang M, Burns L, et al. Efficacy, safety, and cost of mobilization strategies in multiple myeloma: A prospective observational study. *Haematologica*.