Клиническая онкогематология. 2018;11(2):192–7
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Clinical oncohematology. 2018;11(2):192–7
ONCO clinical HEMATOLOGY
BONE MARROW TRANSPLANTATION

Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоТГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации

И.И. Кострома, А.А. Жернякова, Ж.В. Чубукина, И.М. Запреева, С.А. Тиранова, А.В. Сельцер, Н.Ю. Семенова, С.С. Бессмельцев, А.В. Чечеткин, С.В. Грицаев

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

Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT

Il Kostroma, AA Zhernyakova, ZhV Chubukina, IM Zapreeva, SA Tiranova, AV Sel'tser, NYu Semenova, SS Bessmel'tsev, AV Chechetkin, SV Gritsaev

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

РЕФЕРАТ

Актуальность. Своевременное приживление трансплантата — одно из условий эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных множественной миеломой (ММ). Быстрое и надежное восстановление кроветворения связано с количеством клеток $CD34^+$ в трансплантате. Несмотря на выделение показателей, сопряженных с низкой клеточностью аутотрансплантата, внедрение в практику новых лекарственных средств и режимов мобилизации ГСК обосновывает целесообразность определения их возможного влияния на качество трансплантата.

Цель. Выделить факторы, связанные с низкой эффективностью аутотрансплантата у больных ММ, и оценить прогностическую значимость леналидомида, назначаемого в индукционный период, и винорелбина в составе режима мобилизации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 68 больных ММ с применением двух режимов мобилизации: циклофосфамид 3 г/м^2 с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и винорелбин 30 мг/м^2 с Г-КСФ. Цель мобилизации — заготовка не менее 2–4 × 10^6 клеток $CD34^+$/кг массы тела. Подсчет клеток $CD34^+$ выполняли с помощью 4-цветного анализа на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500.

Результаты. Не выявлено влияния возраста и иммунохимического варианта ММ на количество клеток $CD34^+$ в трансплантате. Обнаружена тенденция к снижению числа $CD34^+$ при предшествующем приеме леналидомида: 4,1 × 10^6/кг *vs* 7,76 × 10^6/кг без терапии иммуномодуляторами (p = 0,066). Установлено значимое увеличение количества клеток $CD34^+$ при включении в режим мобилизации циклофосфамида по сравнению с винорелбином — 6,8 × 10^6/кг *vs* 3,96 × 10^6/кг соответственно (p = 0,022).

Заключение. Снижение числа клеток $CD34^+$ в аутотрансплантате больных ММ, получавших леналидомид

ABSTRACT

Background. A prompt graft acceptance is essential for positive autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) outcome in multiple myeloma patients (MM). Prompt and favourable hematopoietic regeneration is associated with $CD34^+$ cell count in a transplant. Although the indicators of low autotransplant cellularity have been defined, the practical application of new drug products and HSC mobilization regimens strengthens the relevance of determining their influence on the transplant quality.

Aim. To determine the factors that are associated with low efficacy of auto-HSCT in MM patients and to evaluate the impact of lenalidomide during induction period and of vinorelbine as a mobilization regimen on the prognosis.

Materials & Methods. The authors performed a retrospective analysis of autotransplant collection results in 68 MM patients treated with two mobilization regimens: 3 g/m^2 cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and 30 mg/m^2 vinorelbine with G-CSF. Mobilization was aimed at collecting not less than 2–4 × 10^6 $CD34^+$ cells per kg body mass. $CD34^+$ cell count was determined by four-color analysis on the Cytomics FC 500 laser flow cytometer.

Results. The analysis showed that age or MM immunochemical specificity were not associated with $CD34^+$ cell count in the transplant. Prior lenalidomide treatment compared to therapy without immunomodulators (4.1 × 10^6/kg *vs.* 7.76 × 10^6/kg) tends to decrease $CD34^+$ count (p = 0.066). Cyclophosphamide included into mobilization regimen compared to vinorelbine (3.96 × 10^6/kg *vs.* 6.8 × 10^6/kg) significantly increased $CD34^+$ cell count (p = 0.022).

Conclusion. The decrease of $CD34^+$ cell count in the autotransplant of the MM patients treated with lenalidomide prior to auto-HSC collection, and a lower mobilization activity of vinorelbine provide a basis for a differentiated selection of

© 2018 практическая медицина

в период до заготовки аутоГСК, и более низкая мобилизационная активность винорелбина дают основание для дифференцированного выбора режима мобилизации. Винорелбин может быть рекомендован больным, у которых планируется однократная аутоТГСК: лицам пожилого возраста или с полным ответом. В случае значительной терапии леналидомидом, предшествующей аутоТГКС, предпочтительнее использовать промежуточные дозы циклофосфамида.

Ключевые слова: аутоТГСК, множественная миелома, режим мобилизации, циклофосфамид, винорелбин, леналидомид, предикторы.

Получено: 29 ноября 2017 г.
Принято в печать: 9 февраля 2018 г.

Для переписки: Иван Иванович Кострома, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)784-82-82; e-mail: obex@rambler.ru

Для цитирования: Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоТГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):192–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197

mobilization regimens. Vinorelbine may be administered to patients with a single auto-HSCT, i.e. elderly people and patients with complete response. In case of substantial lenalidomide treatment prior to auto-HSCT, intermediate-dose cyclophosphamide is preferred.

Keywords: auto-HSCT, multiple myeloma, mobilization regimen, cyclophosphamide, vinorelbine, lenalidomide, predictors.

Received: November 29, 2017
Accepted: February 9, 2018

For correspondence: Ivan Ivanovich Kostroma, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(921)784-82-82; e-mail: obex@rambler.ru

For citation: 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

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, включая моноклональные антитела, иммуномодуляторы и ингибиторы протеасом 2-го и 3-го поколений, по-прежнему остается востребованной лечебной опцией у больных множественной миеломой (ММ), особенно в тех случаях, когда соматический статус пациента и сопутствующие заболевания не служат противопоказанием к проведению высокодозной химиотерапии [1, 2].

Выполнение аутоТГСК позволяет решить несколько принципиальных для выживаемости больных ММ задач:

- редуцировать объем патологического клона;
- подавить пролиферацию возможных субклонов;
- улучшить качество ответа;
- предупредить развитие лекарственной резистентности;
- снизить риск развития рецидивов.

Клинический успех аутоТГСК, а именно улучшение показателей общей и выживаемости без прогрессирования, зависит непосредственно от цитостатического эффекта режима предтрансплантационной подготовки. Вместе с тем немаловажным фактором остается и такой показатель, как сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период.

Быстрое приживление трансплантата, и прежде всего достижение тромбоцитами уровня 20–50 × 10^9/л, помимо того, что уменьшает вероятность развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений, обеспечивает также существенную экономию материальных и физических ресурсов, создает оптимальные условия для своевременной инициации консолидирующей и/или поддерживающей терапии, проведение которых способствует предупреждению прогрессирования болезни.

Одним из принципиальных условий быстрого и надежного приживления аутотрансплантата является количество заготовленных клеток $CD34^+$ [3–7]. Оптимальное содержание в аутотрансплантате клеток $CD34^+$, используемых в качестве суррогатного маркера гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), составляет 4–6 × 10^6/кг массы тела пациента. Минимальный уровень клеток $CD34^+$, обеспечивающий оптимальные сроки восстановления кроветворения, — 2,0–2,5 × 10^6/кг массы тела. Целесообразность последнего показателя обусловлена тем, что примерно у 40 % больных не удается заготовить оптимальное количество ГСК [8–11].

Содержание клеток $CD34^+$ в аутотрансплантате зависит от многих факторов. Одни из них связаны непосредственно с больным: возраст, вариант и активность заболевания, особенности микроокружения ГСК (количество микрососудов, степень адгезии с клетками, образующими нишу ГСК, морфофункциональные особенности эндотелиоцитов и эндостальных клеток). Другие — с предшествующим лечением: классы используемых лекарственных средств, длительность и интенсивность терапии. И наконец, имеют значение факторы, сопряженные с режимом мобилизации. В этом случае речь идет об

используемых цитостатических агентах и их дозах [7, 12]. Так, ранее мы продемонстрировали значимое снижение содержания клеток $CD34^+$ в аутотрансплантате в тех случаях, когда доза циклофосфамида в режиме мобилизации была менее 3 г/м^2 [8]. Негативное действие предшествующей терапии обусловлено прежде всего применением алкилирующих препаратов, в частности мелфалана, использование которого в предтрансплантационный период рассматривается как нежелательная опция [13, 14].

Включение новых лекарственных препаратов в индукционные схемы лечения больных ММ обосновывает актуальность проблемы по оценке их возможного неблагоприятного влияния на клеточный состав аутотрансплантата. Так, по-прежнему дискутабельным остается вопрос о негативном влиянии леналидомида на заготовку аутоГСК, назначаемого в первой и/или второй линии терапии [15–21]. Несмотря на значимое укорочение периода мобилизации при использовании винорелбина, вопрос о его мобилизационном приоритете по сравнению с циклофосфамидом также остается нерешенным.

Цель исследования — выделить предикторы, связанные с количеством заготавливаемых клеток $CD34^+$ у больных ММ. Основной акцент при этом сделан на оценке прогностической значимости предшествующего высокодозной химиотерапии и аутоТГСК назначения леналидомида и винорелбина, включенного в состав режима мобилизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 68 больных ММ. Отбор пациентов из базы данных осуществлялся при доступности следующей информации:

- возраст на момент заготовки трансплантата;
- иммунохимический вариант в дебюте заболевания;
- лекарственные средства, которые больной получал до заготовки, и количество курсов с включением леналидомида;
- вариант ответа перед инициацией режима мобилизации;
- состав режима мобилизации;
- отсутствие плериксафора в режиме мобилизации.

Возраст больных был в диапазоне 26–67 лет (медиана 54 года).

Распределение по иммунологическим вариантам было следующим: миелома IgG установлена у 38 (55,9 %) больных, миелома IgA — у 20 (29,4 %), миелома Бенс-Джонса — у 8 (11,8 %). Несекретирующая миелома и миелома IgD были верифицированы у 1 (2,9 %) пациента каждая.

В период, предшествующий мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь, больные получали 2–7 схем комбинированной терапии (медиана 2 схемы). Курсы с включением леналидомида получал 21 (30,9 %) больной; их число варьировало от 3 до 10 (медиана 4 курса).

На момент заготовки аутотрансплантата были констатированы следующие варианты ответа:

- полный ответ (n = 20; 29,4 %);
- очень хороший частичный ответ (n = 19; 27,9 %);
- частичный ответ (n = 29; 42,6 %).

В качестве режима мобилизации 45 (66,2 %) больных получали циклофосфамид в дозе 3 г/м^2 с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), а у 23 (33,8 %) больных использовалась комбинация винорелбина 30 мг/м^2 с Г-КСФ. Инъекции Г-КСФ (ленограстим) начинали с 3-го дня после назначения цитостатического агента в суточной дозе 10 мкг/кг в виде двух равных введений. Из 21 больного, получавшего леналидомид до заготовки трансплантата, у 14 (66,7 %) применялся винорелбин и у 7 (33,3 %) — циклофосфамид.

Показаниями к началу лейкоцитафереза были количество лейкоцитов в крови 5 × 10^9/л и/или уровень клеток $CD34^+$ ≥ 10/мкл крови.

Целью мобилизации была заготовка не менее 2–4 × 10^6 клеток $CD34^+$/кг массы тела в зависимости от числа планируемых аутоТГСК: однократная или тандемная. Мобилизация рассматривалась как неудачная, если общее количество заготовленных $CD34^+$ было менее 2 × 10^6/кг.

Подсчет клеток $CD34^+$ выполняли с помощью 4-цветного анализа на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500.

Для обработки данных использовались методы вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По одному сеансу лейкоцитафереза проведено 28 (41,2 %) больным, а по два — 40 (58,8 %).
Неудачных мобилизаций было 5 (7,4 %).

Не установлено значимого различия в количестве клеток $CD34^+$ в аутотрансплантате больных ММ, относящихся к следующим возрастным группам:

- до 49 лет (n = 17);
- 50–59 лет (n = 34);
- 60 лет и старше (n = 17).

Вместе с тем следует отметить тенденцию к снижению медианы содержания клеток $CD34^+$ в трансплантате по мере увеличения возраста в группах: 5,84 × 10^6/кг (диапазон 2,9–9,66), 5,09 × 10^6/кг (диапазон 0,58–29,13) и 4,44 × 10^6/кг (диапазон 0,27–10,6) соответственно.

Не выявлено значимого различия в содержании клеток $CD34^+$ в трансплантате больных миеломой IgG, IgA и Бенс-Джонса. В то же время у больных миеломой Бенс-Джонса уровень клеток $CD34^+$ был ниже, чем у пациентов с двумя другими вариантами ММ: 4,75 × 10^6/кг, 6,06 × 10^6/кг и 6,33 × 10^6/кг соответственно.

Обнаружена тенденция к уменьшению количества заготовленных клеток $CD34^+$ у больных ММ, которые в период, предшествующий заготовке, принимали леналидомид: 4,1 × 10^6/кг (диапазон 0,27–23,29) *vs* 6,76 × 10^6/кг (диапазон 0,58–29,13) у больных, не получавших леналидомид (p = 0,066) (рис. 1).

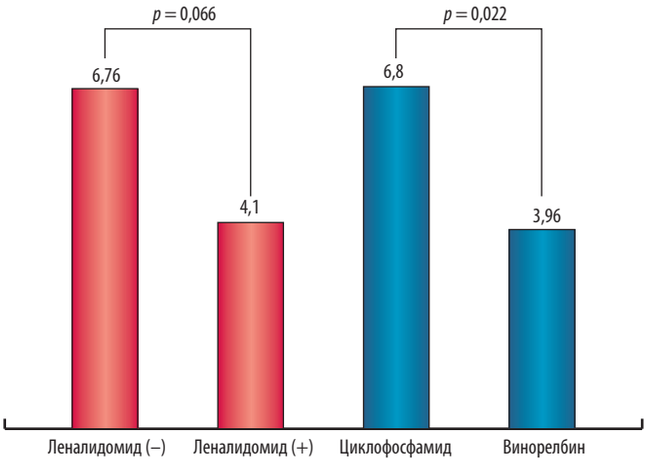

Рис. 1. Медиана заготовленных клеток CD34⁺ (× 10^6/кг) в зависимости от назначения (*А*) леналидомида в предмобилизационный период и (*Б*) цитостатического препарата в составе режима мобилизации

Fig. 1. Median CD34⁺ (× 10^6/kg) cell collection depending on (*A*) lenalidomide during premobilization and (*Б*) cytostatic drug as a part of mobilization regimen

Выявлено значимое увеличение количества клеток CD34⁺ в продукте афереза при назначении циклофосфамида по сравнению с винорелбином: 6,8 × 10^6/кг (диапазон 0,53–29,13) и 3,96 × 10^6/кг (диапазон 0,27–9,66) соответственно (p = 0,022; см. рис. 1).

При выявлении факторов, сопряженных с клеточным составом аутотрансплантата, были проанализированы такие показатели, как возраст больного, иммунохимический вариант ММ, ранее имевший место прием леналидомида, число курсов леналидомида, состав режима мобилизации, количество клеток CD34⁺/мкл крови в день 1-го сеанса лейкоцитафереза и вариант ответа на момент заготовки аутотрансплантата. Обнаружено два значимых фактора: вариант режима мобилизации (r = 0,399; p < 0,05) и количество клеток CD34⁺/мкл крови в день 1-го сеанса лейкоцитафереза (r = 0,791; p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заготовка трансплантата — принципиальный этап аутоТГСК, целью которого является получение ГСК в объеме, достаточном для быстрого и надежного восстановления кроветворения после миелоаблативного режима предтрансплантационной подготовки.

Условием успешной заготовки ГСК служит определение времени, оптимального для ее проведения, и выбор режима мобилизации, позволяющего преодолеть негативное влияние предшествующей терапии [22–24]. В связи с этим, рассматривая больного с впервые установленным диагнозом ММ как потенциального кандидата на аутоТГСК, необходимо регулярно мониторировать показатели, которые в последующем могут значимо снизить гемопоэтический потенциал аутотрансплантата.

Выделены разные клинико-лабораторные показатели, связанные с низким объемом клеток CD34⁺ в трансплантате и/или неудачной мобилизацией. До недавнего времени одним из наиболее часто упоминаемых отрицательных предикторов было указание в анамнезе на терапию алкилирующими препаратами, и прежде всего мелфаланом. Данный показатель предлагалось анализировать в совокупности с другими прогностически значимыми параметрами.

Так, A. Corso и соавт. [25] при однофакторном анализе результатов заготовки трансплантата у 51 больного ММ обнаружили, что пониженное число клеток CD34⁺ связано с низким уровнем лейкоцитов и тромбоцитов в крови, интервалом от начала терапии до инициации аферезов более 6 мес., предшествующим назначением мелфалана. Эти же показатели (за исключением количества лейкоцитов) коррелировали и с низким содержанием в трансплантате колониеобразующих единиц гранулоцитопоэза. По мнению авторов, достаточно наличие 2 и более из указанных факторов, чтобы предположить низкую клеточность трансплантата.

По данным G. Perea и соавт. [26], одним из условий заготовки менее 2,5 × 10^6 клеток CD34⁺/кг является проведение 6 и более курсов, содержащих алкилирующие препараты. Другие неблагоприятные показатели — длительность интервала от начала терапии до заготовки более 12 мес. и объем плазмоклеточной инфильтрации в костном мозге 20 % и более. Высокая вероятность низкой клеточности аутотрансплантата была связана с наличием всех 3 указанных выше факторов.

В настоящее время проблема отрицательного воздействия мелфалана на количественный и качественный состав аутотрансплантата неактуальна по той причине, что его назначение не рекомендовано больным, которым по возрасту и соматическому статусу может быть выполнена аутоТГСК. Актуальным представляется определение прогностической ценности новых лекарственных средств, назначаемых в индукционный период, в частности леналидомида [1, 2].

В проведенном нами исследовании не установлено корреляции между количеством клеток CD34⁺ в трансплантате и приемом леналидомида, а также с числом курсов леналидомида. Отчасти это обусловлено малым числом курсов с леналидомидом в период, предшествующий мобилизации ГСК. Так, из 21 больного, получавшего иммуномодулятор, у 15 (71,4 %) было проведено 2–4 курса и только у 6 (28,6 %) число курсов варьировало от 6 до 10. Причина — указание в литературе на ухудшение количественных характеристик аутотрансплантата при увеличении времени назначения леналидомида более 6 мес. [15, 16, 20, 21], что послужило основанием для лечащих врачей инициировать подготовку к аутоТГСК на ранних сроках терапии. Этим же отчасти объясняется и достаточно высокое число больных (42,6 %), у которых в период мобилизации ГСК был достигнут частичный ответ. Другая причина значительного числа больных ММ с частичным ответом — вероятность дополнительной санации костного мозга цитостатическими агентами, входящими в состав режима мобилизации [27].

Вместе с тем необходимо отметить, что в ряде исследований низкое содержание клеток CD34⁺ в трансплантате было связано прежде всего с исполь-

зованием для мобилизации Г-КСФ в монорежиме, тогда как комбинация промежуточных доз циклофосфамида с Г-КСФ позволяла преодолевать возможное негативное влияние леналидомида [17–19].

В нашем исследовании все больные получали комбинированный режим мобилизации, т. е. цитостатический препарат и Г-КСФ. В связи с этим нельзя исключить, что выявленная тенденция к снижению клеточности трансплантата в группе больных, принимавших леналидомид, могла быть обусловлена включением винорелбина в состав режима мобилизации. Данное предположение носит предварительный характер и основано отчасти на факте обнаружения нами приоритета мобилизационного потенциала циклофосфамида. Несмотря на то что для подтверждения высказанного мнения необходимо большее количество наблюдений, полученные данные позволяют сделать заключение о целесообразности дифференцированного выбора режима мобилизации у больных ММ, активно лечившихся на предшествующих этапах леналидомидом.

Ранее было продемонстрировано прогностическое значение уровня клеток $CD34^+$, циркулирующих в крови в пред- и постмобилизационный периоды, а также его динамическое изменение [28–31].

Так, P. Fu и соавт. [29] на основе анализа данных 106 больных и 36 доноров ГСК, установили, что условием успешной заготовки была циркуляция не менее $2{,}65 \times 10^6$/л клеток $CD34^+$ в крови в предмобилизационный период. Высказано предположение, что данный показатель, будучи суррогатным маркером, отражает статус ГСК.

I. Pusic и соавт. [30] выявили, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, включая ММ, независимо от режима мобилизации условием успешной заготовки в 1-й день лейкоцитафереза служит содержание клеток $CD34^+ \geq 20$/мкл крови. В то же время G.H. Ozsan и соавт. [31] по данным 396 больных ММ установили, что ухудшение результатов заготовки аутотрансплантата и потребность в увеличении процедур афереза, необходимых для получения оптимального количества клеток ($> 5 \times 10^6$/кг), связаны с увеличением длительности периода, в течение которого содержание клеток $CD34^+$ в 1 мкл крови достигает 10 и более.

Выявленная нами корреляция между числом клеток $CD34^+$, циркулирующих в крови в день 1-го сеанса лейкоцитафереза, и общим количеством клеток в аутотрансплантате представляется вполне ожидаемой и в целом соответствует известному положению о целесообразности инициации заготовки трансплантата при уровне $CD34^+ \geq 10–20$/мкл крови [28].

Вместе с тем совокупность данных литературы и результаты нашего исследования, в частности значительный разброс уровня клеток $CD34^+$ в крови в постмобилизационный период и в конечном продукте лейкоцитафереза, еще раз подтверждают следующий факт. Клеточность аутотрансплантата является интегральным показателем, который отражает статус больного, активность болезни, состояние клеток костномозговой ниши и характер их взаимодействия с ГСК, вид и объем предшествующей терапии, а также состав режима мобилизации. Дополнительными условиями, влияющими на конечный результат заготовки, могут быть используемая модель сепаратора клеток крови и профессионализм оператора, выполняющего лейкоцитаферез.

Учитывая актуальность проблемы дальнейшего поиска новых высокоинформативных предикторов для выбора эффективного режима мобилизации конкретному больному, а также принципиальную роль морфофункционального статуса клеток стромального микроокружения в мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь, мы инициировали научно-исследовательскую работу по изучению состояния клеток гемопоэтической ниши у больных ММ. Предполагается, что полученные данные позволят индивидуализировать выбор режима мобилизации и, в частности, сформулировать показания к применению комбинации Г-КСФ с ингибитором CXCR4 (плериксафор) [32, 33], т. е. без включения химиопрепаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, прежде всего данные о приоритете мобилизационного потенциала циклофосфамида по сравнению с винорелбином, позволяют рассматривать винорелбин как наиболее оптимальную опцию для больных ММ, которым планируется заготовка трансплантата для выполнения однократной аутоТГСК. Это лица пожилого возраста и больные с полным ответом. Основанием для такого выбора служит меньшая токсичность винорелбина, а также высокая вероятность прогнозирования сроков оптимальной заготовки аутотрансплантата. Напротив, у больных, длительное время принимавших леналидомид, более оправданным представляется режим мобилизации, включающий комбинацию средних доз циклофосфамида с Г-КСФ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Грицаев, И.И. Кострома.
Сбор и обработка данных: И.И. Кострома, А.А. Жернякова, Ж.В. Чубукина, И.М. Запреева.
Предоставление материалов исследования: И.И. Кострома, А.А. Жернякова, Ж.В. Чубукина, И.М. Запреева, С.А. Тиранова, А.В. Сельцер, Н.Ю. Семенова.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: И.И. Кострома, С.В. Грицаев.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.
Административная поддержка: С.С. Бессмельцев, А.В. Чечеткин, С.В. Грицаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.

[Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: MK Publ.; 2016. 504 p. (In Russ)]

2. 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(Прил.2).

[Mendeleeva OP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical recommendations in diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1, Suppl. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2). (In Russ)]

3. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1(4):329–41. doi: 10.1089/scd.1.1992.1.329.

4. Olivieri A, Offidani M, Montanari M, et al. Factors affecting hemopoietic recovery after high-dose therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a single center experience. Haematologica. 1998;83(4):329–37.

5. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, et al. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Am J Hematol. 2009;84(12):809–14. doi: 10.1002/ajh.21552.

6. Stiff PJ, Micalef I, Nademanee AP, et al. Transplanted CD34+ cell dose associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(8):1146–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.11.021.

7. Hamadani M, Kochuparambil T, Osman S, et al. Intermediate-dose versus low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma treated with novel induction therapies. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(7):1128–35. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.005.

8. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Волошин С.В. и др. Заготовка трансплантата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным: частота и причины неудачных сборов. Русский медицинский журнал. 2013;1:30–5.

[Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Voloshin SV, et al. Transplant collection for autologous stem cell transplantation in patients with oncohematological diseases: frequency and reasons for poor mobilization. Russkii meditsinskii zhurnal. 2013;1:30–5. (In Russ)]

9. Stockerl-Goldstein KE, Reddy SA, Horning SF, et al. Favorable treatment outcome in nonHodgkin's lymphoma patients with 'poor' mobilization of peripheral blood progenitor cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(5):506–12. doi: 10.1016/s1083-8791(00)70021-8.

10. Watts MJ, Ings SJ, Flynn M, et al. Remobilization of patients who fail to achieve minimal progenitor thresholds at the first attempt is clinically worthwhile. Br J Haematol. 2000;111(1):287–91. doi: 10.1111/j.1365-2141.2000.02346.x.

11. Sugrue MW, Williams K, Pollock BH, et al. Characterization and outcome of 'hard to mobilize' lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2000;39(5–6):509–19. doi: 10.3109/10428190009113381.

12. 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)]

13. Down JD, Boudewijn A, Dillingh JH, et al. Relationships between ablation of distinct haematopoietic cell subsets and the development of donor bone marrow engraftment following recipient pretreatment with different alkylating drugs. Br J Cancer. 1994;70(4):611–6. doi: 10.1038/bjc.1994.359.

14. Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW, et al. Intermediate-dose melphalan (IDM) combined with G-CSF (filgrastim) is an effective and safe induction therapy for autologous stem cells in multiple myeloma. Br J Haematol. 1996;92(1):44–8. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.00306.x.

15. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, 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.

16. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. Leukemia. 2008;22(6):1280–1. doi: 10.1038/sj.leu.2405035.

17. Mark T, Stern J, Furst JR, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(7):795–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.04.008.

18. 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.

19. Nazha A, Cook R, Vogl DT, et al. Stem cell collection in patients with multiple myeloma: impact of induction therapy and mobilization regimen. Bone Marrow Transplant. 2011;46(1):59–63. doi: 10.1038/bmt.2010.63.

20. Cavallo F, Bringhen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy. Leukemia. 2011;25(10):1627–31. doi: 10.1038/leu.2011.131.

21. 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. Supp Care Cancer. 2013;21(9):2437–42. doi: 10.1007/s00520-013-1808-5.

22. Elliot C, Samson DM, Armitage S, et al. When harvest peripheral blood stem cells after mobilization therapy: prediction of CD34-positive cell yield by preceding day CD34-positive concentration in peripheral blood. J Clin Oncol. 1996;14(3):970–3. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.970.

23. Remes K, Matinlauri I, Grenman S, et al. Daily measurements of blood CD34+ cells after stem cell mobilization predict stem cell yield and post-transplant hematopoietic recovery. J Hematother. 1997;6(1):13–9. doi: 10.1089/scd.1.1997.6.13.

24. Knudsen LM, Gaarsdal E, Jensen L, et al. Evaluation of mobilized CD34+ cell counts to guide timing and yield of large-scale collection by leukapheresis. J Hematother. 1998;7(1):45–52. doi: 10.1089/scd.1.1998.7.45.

25. Corso A, Caberlon S, Pagnucco G, et al. Blood stem cell collections in multiple myeloma: definition of a scoring system. Bone Marrow Transplantat. 2000;26(3):283–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1702514.

26. Perea G, Sureda A, Martino R, et al. Predictive factors for a successful mobilization of peripheral blood CD34+ cells in multiple myeloma. Ann Hematol. 2001;80(10):592–7. doi: 10.1007/s002770100351.

27. Gojo I, Guo C, Sarkodee-Adoo C, et al. High dose cyclophosphamide with or without etoposide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma: efficacy and toxicity. Bone Marrow Transplant. 2004;34(1):69–76. doi: 10.1038/sj.bmt.1704529.

28. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Гапонова Т.В. и др. Абсолютное количество гемопоэтических стволовых клеток CD34+ в периферической крови перед процедурой лейкоцитафереза как параметр, прогнозирующий эффективность сбора стволовых клеток. Терапевтический архив. 2017;89(7):18–24. doi: 10.17116/terarkh201789718-24.

[Gal'tseva IV, Davydova YuO, Gaponova TV, et al. Absolute numbers of peripheral blood CD34+ hematopoietic stem cells prior to a leukapheresis procedure as a parameter predicting the efficiency of stem cell collection. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(7):18–24. doi: 10.17116/terarkh201789718-24. (In Russ)]

29. Fu P, Bagai RK, Meyerson H, et al. Pre-mobilization therapy blood CD34+ cell count predicts the likelihood of successful hematopoietic stem cell mobilization. Bone Marrow Transplant. 2006;38(3):189–96. doi: 10.1038/sj.bmt.1705431.

30. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):1045–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004.

31. Ozsan GH, Micallef IN, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic recovery kinetics predicts for poor CD34+ cell mobilization after cyclophosphamide chemotherapy in multiple myeloma. Am J Hematol. 2012;87(1):1–4. doi: 10.1002/ajh.22179.

32. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. Bone Marrow Transplant. 2011;46(1):52–8. doi: 10.1038/bmt.2010.54.

33. Fruehauf S, Ehninger G, Hubel K, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients by plerixafor and G-CSF and detection of tumor cell mobilization by PCR in multiple myeloma patients. Bone Marrow Transplant. 2010;45(2):269–75. doi: 10.1038/bmt.2009.142.