

- patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109(4): 1408–13.
18. Delannoy A., Delabesse E., Lheritier V., Castaigne S., Rigal-Huguet F., Raffoux E., et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1526–32.
 19. Vignetti M., Fazi P., Cimino G., Martinelli G., Di Raimondo F., Ferrara F., et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109(9): 3676–8.
 20. Chiaretti S., Vitale A., Vignetti M., Piciocchi A., Fazi P., Elia L., et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study. *Haematologica*. 2016; 101(12): 1544–52.
 21. Foa R., Vitale A., Vignetti M., Meloni G., Guarini A., De Propriis M.S., et al. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(25): 6521–8.
 22. Chalandon Y., Thomas X., Hayette S., Cayuela J.M., Abbal C., Huguet F., et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(24): 3711–9.
 23. Moorman A.V., Harrison C.J., Buck G.A., Richards S.M., Secker-Walker L.M., Martineau M., et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007; 109(8): 3189–97.
 24. Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garriss R., Jabbour E., et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(5): 653–61.
 25. Parovnichnikova E.N. Results of the treatment of Ph-positive acute adult lymphoblastic leukemia by the protocol of the State Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2010; 3(1): 75. (in Russian)
 26. Davidyan Yu.R., Parovnichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., etc. Therapy of Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Results of the research group RALL. *Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2011; 4(4): 315–9. (in Russian)
 27. Ribera J.M., Oriol A., Gonzalez M., Vidriales B., Brunet S., Esteve J., et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95(1): 87–95.
 28. Lee S.H., Kim Y.J., Chung N.G., Lim J., Lee D.G., Kim H.J., et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009; 115(3): 561–70.
 29. Gokbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin. Hematol.* 2009; 46(1): 64–75.

Поступила 25.12.17

Принята к печати 29.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК УДК 616-006.448-031.13-08:615.361.4-013.3

Бабенцкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРЕПАРАТАМИ ЦИКЛОФОСФАМИД И ЦИТАРАБИН В СОЧЕТАНИИ С КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой, КАНДИДАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, Россия

Проведено сравнение разных режимов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: стимуляция гранулопоэза с помощью только колониестимулирующего фактора и мобилизационные режимы с применением циклофосфамида и цитарабина, произведена оценка их эффективности и токсичности. У 91% больных получен трансплантат достаточной клеточности. У больных в полной ремиссии количество CD34⁺-клеток, собранных за 1-й сеанс лейкоцитафереза и за всю мобилизацию, было больше, чем у больных без ремиссии заболевания. Выявлена значимая корреляция между количеством CD34⁺-клеток в крови в день проведения лейкоцитафереза и клеточностью полученного продукта. Общее количество полученных CD34⁺-клеток было выше при использовании мобилизации с применением химиотерапии (ХТ). При сравнении двух групп мобилизации с применением ХТ количество CD34⁺-клеток в крови в день лейкоцитафереза было незначимо выше в группе с применением цитарабина ($p = 0,173$). По другим анализируемым параметрам эффективности не было показано значимых различий между двумя группами. Показана меньшая токсичность в группе цитарабина.

Ключевые слова: мобилизация гемопоэтических стволовых клеток; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; множественная миелома.

Для цитирования: Бабенцкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамида и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 180-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-180-187>

Babenetskaya D.V., Motorin D.V., Petrov A.V., Alekseeva Yu.A., Zaritskey A.Yu.

MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS WITH CYCLOPHOSPHAMIDE OR CYTARABINE IN COMBINATION WITH GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA, WHO ARE CANDIDATES FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

In our research the comparison of different regimes of mobilization of HSC were carried out. First regime: conduct stimulation of granulopoiesis using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Other regimes: of mobilization with chemotherapy (cyclophosphamide or cytarabine). The efficiency and the toxicity were assessed. The grafts with satisfactory cellularity were obtained in 91% patients. The number of CD34⁺ cell/ml were obtained in the first apheresis and from whole mobilization in patients with complete remission (CR) were more than the number of in patients with < CR. CD34⁺ cell number in the blood correlate well with total

number of CD34⁺ yielded from apheresis in same day. The number of CD34⁺ cells/*microliter* yielded from mobilization was more in group with chemomobilization than in group with G-CSF only. In comparison two groups of chemomobilization: the number of CD34⁺ in peripheral blood in day apheresis was more in group with AraC-G-CSF; $p = 0.173$. There was revealed lesser toxicity in group with AraC-G-CSF.

Key words: hematopoietic stem cell mobilization; hematopoietic stem cell transplantation; multiple myeloma.

For citation: Babenetskaya D.V., Motorin D.V., Petrov A.V., Alekseeva Yu. A., Zaritskey A. Yu. Mobilization of hematopoietic stem cells with cyclophosphamide or cytarabine in combination with granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma, who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Russian journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 61(4): 180-187. (in Russian). doi:10.18821/0234-5730/2017-62-4-180-187

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 08 Nov 2017

Accepted 20 Nov 2017

Множественная миелома (ММ) – прогрессирующее клональное заболевание, которое до настоящего времени остается инкурабельным [1]. За последние 10–15 лет достигнуты значительные успехи в лечении благодаря лучшему пониманию патогенеза опухоли и введению программ лечения с включением новых препаратов и высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на этапе консолидации достигнутого ответа [2]. Проведение успешной мобилизации ГСК является важным подготовительным этапом перед трансплантацией аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), поскольку от сбора достаточного количества ГСК зависит возможность дальнейшего проведения высокодозной ХТ. Существует несколько подходов к проведению мобилизации ГСК: стимуляция гранулопоэза с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) на фоне стабильного кроветворения, стимуляция посредством проведения противорецидивных курсов ХТ в комбинации с ГКСФ или дополнительным введением среднетоксичной ХТ в монорежиме в комбинации с ГКСФ [3–7]. Каждый из способов мобилизации может быть дополнен применением новых препаратов (ингибиторы CXCR4) [8–16]. В ряде случаев, но все реже, применяют миелоэкспузию.

Наиболее часто у больных ММ в качестве комбинированного режима мобилизации применяют циклофосфамид в сочетании с малыми дозами ГКСФ [17–19]. Несмотря на высокую эффективность, проведение ХТ сопряжено с высокой частотой развития гематологических и негематологических (геморрагические циститы, кардиотоксичность) осложнений, потребностью в заместительной гемокомпонентной терапии, что удлиняет госпитализацию и увеличивает стоимость лечения. Кроме того, у некоторых больных применение циклофосфамида может быть ограничено наличием сопутствующей патологии.

В попытке найти альтернативный режим для сбора ГСК, который позволил бы уменьшить токсичность у больных гематологическими заболеваниями, было проведено несколько исследований, подтвердивших эффектив-

ность цитарабина в качестве мобилизирующего агента. Комбинированный режим мобилизации с цитарабином применяли на этапе как 1-й, так и 2-й линии мобилизации ГСК (ре-мобилизация) у больных лимфопролиферативными заболеваниями [20–24]. В исследованиях обращают на себя внимание данные о приемлемой токсичности препарата.

Цель нашего проспективного исследования – оценить эффективность и токсичность комбинированного мобилизационного режима с применением цитарабина в средних дозах (1,6 г/м²) с ГКСФ в сравнении с традиционными схемами мобилизации: комбинацией циклофосфамида в дозе 4 г/м² с ГКСФ и монотерапией ГКСФ у больных ММ – кандидатов для проведения ауто-ТГСК. В ходе исследования мы также оценили влияние ХТ, используемой на этапе мобилизации, на течение посттрансплантационного периода.

Материалы и методы

Проведен проспективный анализ данных о 103 больных ММ – кандидатов для проведения ауто-ТГСК (соотношение мужчин и женщин 1:1,2; средний возраст 54 года). Больные проходили лечение в период с 2014 по 2016 гг. В исследование включали только больных с секреторирующим вариантом заболевания, т.е. при наличии парапротеинемии и/или парапротеинурии Бенс-Джонса. На момент начала мобилизационного режима у 82 (80%) из 103 больных была достигнута ремиссия заболевания: у 27 (33%) – полная ремиссия (ПР), у 32 (39%) – очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 23 (28%) больных – частичная ремиссия (ЧР). При этом 1 больной находился во 2-й ПР, и 5 больных во 2-й ЧР. У 21 (20%) из 103 отмечалось рефрактерное течение заболевания. По используемому режиму мобилизации больных разделили на три группы. В 1-ю, 2-ю или 3-ю группы больных включали путем рандомизации (метод конвертов в соответствии 1:1:1). В 1-й группе (35 больных) схема мобилизации включала применение циклофосфамида в дозе 4 г/м² с последующей стимуляцией ГКСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг в сутки с 8-го дня от начала лечения. Во 2-й группе (33 больных) мобилизацию проводили с помощью цитарабина в дозе 1,6 г/м² в комбинации с ГКСФ в тех же дозах и сроках введения. В 3-ю группу включили 35 больных, которым мобилизацию ГСК проводили на фоне стабильного кроветворения с применением только ГКСФ в дозе 10 мкг/кг в сутки в течение 5 дней до окончания последнего сеанса лейкоцитафереза (ЛА).

По полу и другим клиническим характеристиками (стадия в соответствии прогностической системой ISS, клиническая стадия по классификации Durie–Salmon [25], количество предшествующих курсов индукционной ХТ, статус заболевания перед проведением мобилизации ГСК) не выявлено значимых различий в трёх группах. В группе монотерапии ГКСФ наблюдалась меньшая частота поражения костного мозга, но большая частота пожилых больных (старше 65 лет), чем в группах с применением ХТ. Тем не менее, по доле больных с прогностическими факторами плохой мобилизации не отмечалось значимых различий в трёх группах. Прогноз плохой мобилизации был основан на больших и малых критериях. Необходимым являлось наличие по крайней

Для корреспонденции:

Бабенецкая Диана Валерьевна, врач-гематолог ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dia86@mail.ru

For correspondence:

Babenetskaya D.V., hematologist of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341, Russian Federation. E-mail: dia86@mail.ru

Information about authors:

Babenetskaya D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2700-5605>;
Motorin D. V., <http://orcid.org/0000-0001-5189-6722>;
Petrov A. V., <http://orcid.org/0000-0003-3524-311X>;
Alekseeva Yu. A., <http://orcid.org/0000-0003-4821-4158>;
Zaritskey A. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7682-440X>.

Таблица 1

Общая характеристика больных

Параметр	ГКСФ (n = 35)	цитарабин + ГКСФ (n = 33)	циклофосфамид + ГКСФ (n = 35)	p
Соотношение женщин и мужчин, %	60:40	48:52	54:46	0,64
Возраст больных, среднее (диапазон), годы	54 ± 8,1(38–67)	54 ± 8,1(32–65)	54 ± 7,3(34–64)	
Возраст старше 65 лет, %	20	6	0	0
Прогностическая группа по ISS, %:				
1–2-я стадия	29	30	31	0,28
3-я стадия	26	9	12	
нет данных	45	61	57	
Стадия по Durie–Salmon, %:				
II стадия	29	27	20	0,674
III стадия	72	73	80	
Вариант индукционной терапии, %:				
бортезомибсодержащая ХТ	91	94	100	0,23
бортезомиб+алкилирующие препараты	9	6		
Предшествовавшая терапия, %:				
одна линия	86	76	94	0,283
две линии	11	18	3	
три линии и более	3	6	3	
Статус заболевания перед проведением мобилизации	У 28 (80%) больных есть ремиссия: у 6 – ПР, у 12 – ОХЧР, у 10 – ЧР	У 25 (76%) больных есть ремиссия: у 8 – ПР, у 9 – ОХЧР, у 8 – ЧР	У 9 (83%) больных есть ремиссия: у 13 – ПР, у 11 – ОХЧР, у 5 – ЧР	0,766
Медиана времени от постановки диагноза до начала мобилизации, среднее (диапазон), мес	12 ± 7,4 (5–37)	12 ± 8 (4–35)	10 ± 5,4 (4–34)	
Поражение костного мозга (плазмцитоз более 5%), % больных	3	24	14	0,036
Высокий риск неудачи мобилизации, % больных	29	36	17	0,199

мере одного большого или двух малых критериев. К большим критериям относилось наличие предшествующей лучевой терапии, наличие в анамнезе курсов ХТ с включением миелотоксичных препаратов (мелфалан, более четырех курсов ХТ с применением препарата леналидомид). К малым критериям относилось наличие в анамнезе двух и более предшествующих линий ХТ, поражение костного мозга (плазмцитоз 5% и более), низкая клеточность костного мозга (30% и менее), тромбоцитопения на момент начала мобилизации, пожилой возраст (старше 65 лет) [3, 6]. В группе циклофосфамид + ГКСФ и цитарабин + ГКСФ статистически значимых различий по всем анализируемым клиническим характеристикам не выявлено. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Цитарабин вводили путем внутривенных инфузий в дозе 1,6 г/м² в течение 2 ч. Циклофосфамид вводили в дозе 2 г/м² в 1-й и 2-й дни (общая доза 4 г/м²) на фоне объемной гидратационной терапии (3 л) и профилактического введения уромитекса (месна) с целью профилактики геморрагического цистита. ГКСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг в сутки вводили с 8-го дня от начала терапии до последнего дня ЛА. Профилактическая противорвотная терапия включала назначение ондансетрона 2 раза по 8 мг в сутки внутривенно. Профилактическая противовирусная терапия включала ацикловир 800 мг/сут. Профилактическую антибактериальную и антифунгальную терапию не проводили. Для введения ХТ не требовалось постановки центрального венозного катетера.

Заместительную гемокомпонентную терапию проводили при снижении гемоглобина ниже 75 г/л и/или наличии клинического анемического синдрома с концентрацией тромбоцитов менее 10 × 10⁹/л, а при наличии геморрагического диатеза – менее 20 × 10⁹/л. При возникновении инфекционных осложнений системную антибактериальную терапию назначали в соответствии с внутренними протоколами отделения.

В группах с применением комбинированных режимов ХТ и ГКСФ у больных, перенесших нейтропению 3–4-й степени, с момента стабильного повышения абсолютного числа нейтрофилов более 1,0 × 10⁹/л (на 2-й день) проводили оценку показателей CD34⁺-клеток в периферической крови. У остальных больных оценку циркулирующих CD34⁺-клеток проводили в 1-й день,

когда было отмечено увеличение концентрации нейтрофилов. В группе с применением только мобилизации ГКСФ оценку концентрации уровня CD34⁺-клеток проводили на 5-й день стимуляции гранулопоэза. Подсчет проводили методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител. При концентрации CD34⁺-клеток в периферической крови более 15 клеток в 1 мкл в тот же день проводили 1-й сеанс ЛА на аппаратах Coba Spectra или Opria Spectra, обрабатывали два объема циркулирующей крови. Если минимальная необходимая концентрация циркулирующих CD34⁺-клеток не достигалась, продолжали ежедневное введение ГКСФ и мониторинг количества CD34⁺-клеток в крови, пока количество циркулирующих CD34⁺-клеток не увеличивалось в сравнении с предыдущими днями наблюдения. Критерием эффективности считалось получение таргетного количества клеток, составлявшего не менее 2 × 10⁶ CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела реципиента, оптимальным считалось получения трансплантата клеточностью не менее 5 × 10⁶ CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела реципиента. Собранные клетки подвергались криоконсервации с применением криопротекторов (10% диметилсульфоксид) в жидком азоте.

Было проведено 172 сеанса ЛА у 98 (95%) из 103 больных после мобилизации ГКС.

В случае заготовки достаточного количества ГСК, отсутствия абсолютных противопоказаний, подписания пациентом информированного согласия проводили высокодозную ХТ мелфаланом с последующей ауто-ТГСК.

Для кондиционирования использовали стандартный режим высокодозной ХТ: мелфалан 200 мг/м². Из 94 больных, которым удалось заготовить достаточное количество CD34⁺-клеток (не менее 2 млн CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела реципиента), ауто-ТГСК была выполнена 82 больным. После применения ре-мобилизации ГСК еще 2 больным была выполнена ауто-ТГСК. При наличии углубления ответа после 1-й ауто-ТГСК и достижения менее чем ОХЧР у 2 больных была выполнена тандемная ауто-ТГСК. У 1 больного, перенесшего поздний рецидив заболевания, после 1-й ауто-ТГСК была проведена повторная ауто-ТГСК. Приживление трансплантата оценивали при стабильном восстановлении показателей нейтрофилов и тромбоцитов после максимального их снижения.

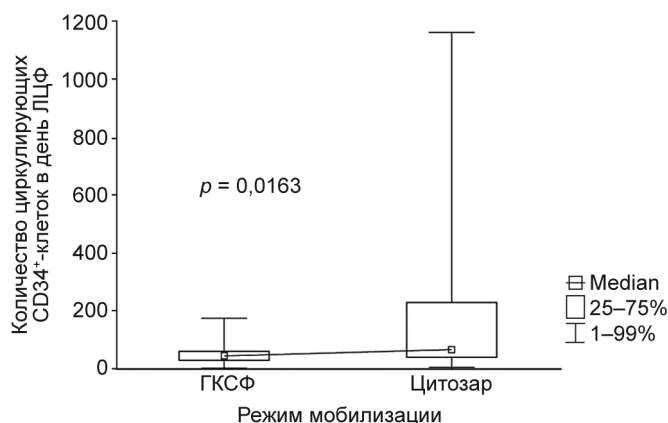


Рис. 1. Количество циркулирующих CD34⁺-клеток в сутки ЛА при комбинированном режиме мобилизации цитарабин + ГКСФ и режиме монотерапии ГКСФ.

Восстановление лейкоцитов определялось в 1-й из трех последовательных дней, когда их показатели достигали более $1 \times 10^9/\text{л}$. Восстановление тромбоцитов определяли в 1-й из последовательных дней, когда их концентрация достигала $50 \times 10^9/\text{л}$ и более без потребности в проведении заместительной гемокомпонентной терапии.

Для оценки эффективности мобилизационного режима оценивали: количество больных, у которых в результате проведения мобилизации и ЛА удалось получить трансплантат с таргетным и оптимальным количеством CD34⁺-клеток; количество проведенных сеансов ЛА, потребовавшееся для получения таргетного количества CD34⁺-клеток в трансплантате (медиана); количество CD34⁺-клеток, полученных за одну процедуру ЛА (медиана); общее количество CD34⁺-клеток в конечном продукте за всю мобилизацию (медиана).

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методик с использованием программных пакетов для статистической обработки Statistica 10.0. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медианы, в квадратных скобках указаны квартили медианы.

Результаты

Анализ циркулирующих CD34⁺-клеток в периферической крови. При сравнении трех групп количество циркулирующих CD34⁺-клеток в периферической крови в день ЛА было выше в группе с применением ХТ в комбинации с ГКСФ: в группе монотерапии ГКСФ медиана 45 (28;63) кл/мкл против 67 (39;232) кл/мкл в группе цитарабин + ГКСФ и 53 (33;74) кл/мкл в группе циклофосфамид + ГКСФ. При сравнении комбинированного режима цитарабин + ГКСФ и монотерапии ГКСФ было выявлено значимо большее количество циркулирующих CD34⁺-клеток в группе цитарабин + ГКСФ ($p = 0,01$; **рис. 1**). При сравнении двух режимов с применением ХТ, при использовании цитарабина в комбинации с ГКСФ наблюдалось большее количество циркулирующих CD34⁺-клеток в периферической крови, однако различия не были статистически значимы ($p = 0,173$; **рис. 2**). Была выявлена значимая корреляция между количеством CD34⁺-клеток в периферической крови в день ЛА и количеством клеток, полученным в этот же день в результате процедуры ($r = 0,779$; $p = 0,035$; **рис. 3**).

При анализе данных было показано, что из 95 больных, имевших не менее 20 CD34⁺-клеток в 1 мкл, у 67 (71%) за 1-й сеанс ЛА удалось получить трансплантат достаточной клеточности (не менее 2×10^6 CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела реципиента), а у 35 (37%) получен трансплантат с клеточностью более 5×10^6 CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела. В тоже время у всех больных с концентрацией

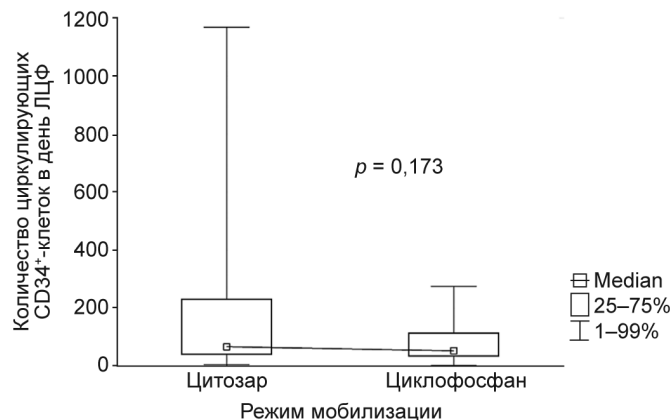


Рис. 2. Количество циркулирующих CD34⁺-клеток в сутки ЛА при комбинированных режимах мобилизации: цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ.

циркулирующих CD34⁺ не более 20 кл/мкл не удалось заготовить даже минимально необходимого количества CD34⁺-клеток за 1-й сеанс ЛА ($p < 0,05$).

Анализ сбора ГСК. Процедура ЛА проведена на 5-й день от начала введения ГКСФ у 34 из 35 больных в группе монотерапии ГКСФ. У пациентов, получавших ХТ, ЛА проводили на 15-й день (медиана). У 31 (94%) из 33 больных в группе цитарабин + ГКСФ и 33 (94%) из 35 больных в группе циклофосфамид + ГКСФ был проведен сеанс ЛА.

Количество собранных CD34⁺-клеток за всю мобилизацию было значимо выше в группах, где применяли комбинированный режим мобилизации ГСК (цитарабин + ГКСФ/циклофосфамид + ГКСФ), чем в группе монотерапии ГКСФ: медиана $4,5 \times 10^6/\text{кг}$ против $7,6 \times 10^6/\text{кг}$ в группе циклофосфамид + ГКСФ и $7,8 \times 10^6$ в группе цитарабин + ГКСФ ($p = 0,0001$). При сравнении групп цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ статистической разницы не получили ($p = 0,8$).

Для сбора таргетного количества CD34⁺-клеток в группе с применением ХТ требовался в среднем один сеанс ЛА, в то время как в группе монотерапии ГКСФ требовалось два сеанса ЛА; $p = 0,0053$ (**рис. 4**).

Медиана количества CD34⁺-клеток, собранных за 1-й сеанс ЛА также была значимо меньше в группе монотерапии ГКСФ ($2,1 \times 10^6/\text{кг}$ против $4,6 \times 10^6/\text{кг}$ в группе

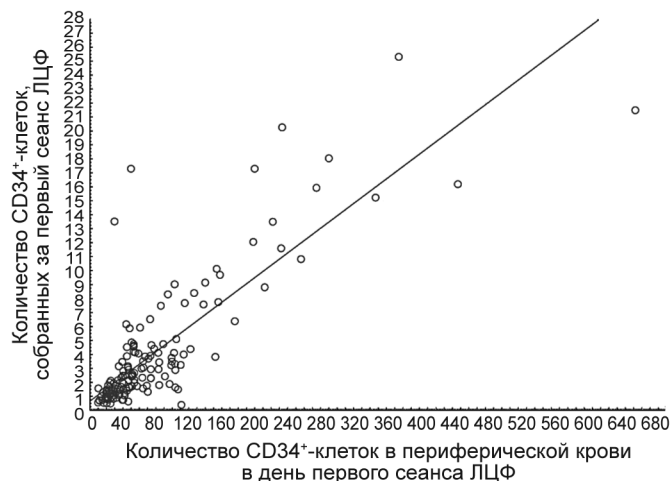


Рис. 3. Зависимость между количеством CD34⁺-клеток в периферической крови и клеточностью продукта за 1-й сеанс ЛА.

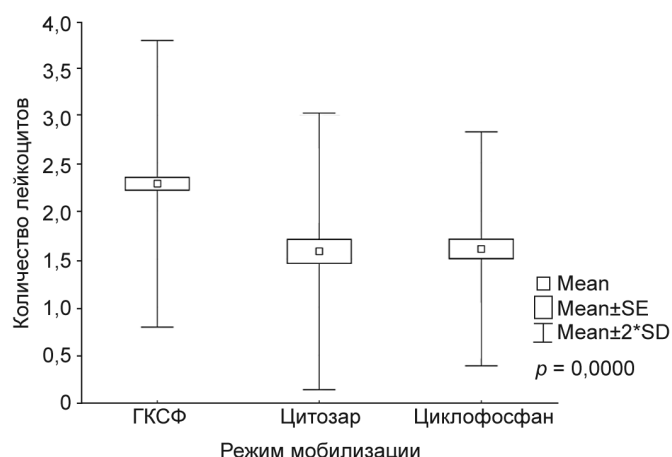


Рис. 4. Количество сеансов ЛА, потребовавшееся для сбора таргетного количества CD34⁺-клеток.

циклофосфамид + ГКСФ и $3,9 \times 10^6/\text{кг}$ в группе цитарабин + ГКСФ); $p = 0,002$ (рис. 5).

Между группами с применением комбинированных режимов мобилизации цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ не выявлено статистической разницы по количеству CD34⁺-клеток, собранных за 1-й сеанс ЛА ($p = 0,941$) и по количеству необходимых ЛА для сбора таргетной клеточности трансплантата ($p = 0,716$).

Эффективность мобилизации ГСК и результаты сбора ГСК. В группе ГКСФ у 32 (91%) из 35 больных удалось заготовить таргетное количество (не менее 2×10^6 клеток на 1 кг массы тела реципиента) CD34⁺-клеток за всю мобилизацию; в группе с применением ХТ эти показатели были равны соответственно: 29 (88%) из 33 больных в группе цитарабин + ГКСФ и 33 (94%) из 35 больных в группе циклофосфамид + ГКСФ ($p > 0,05$).

Различия в трех группах были получены при анализе сбора таргетного количества CD34⁺-клеток за 1-й сеанс ЛА ($p < 0,05$).

Значимые различия также были получены при анализе сбора оптимального количества CD34⁺ (не менее 5×10^6 клеток на 1 кг массы тела реципиента) клеток за всю мобилизацию и за 1-й сеанс ЛА ($p < 0,005$). Результаты анализа представлены в табл. 2.

Влияние предикторов плохой мобилизации на результаты сбора CD34⁺-клеток. Процедуры мобилизации и афереза ГСК вне ремиссии проводили у 21 (20%) из 103 больных, медиана плазмцитоза в этой группе

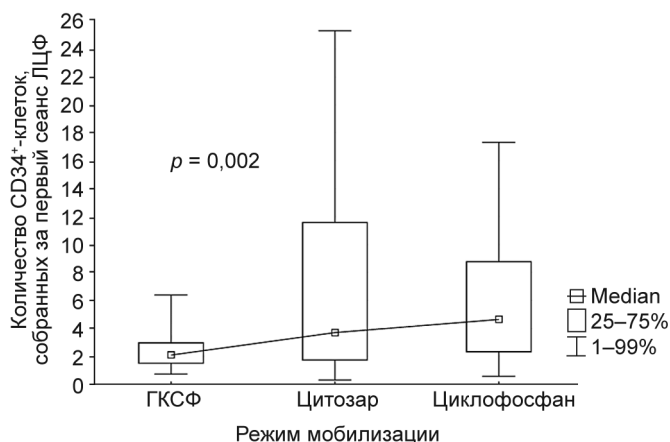


Рис. 5. Количество CD34⁺-клеток, собранных за 1-й сеанс ЛА при разных режимах мобилизации.

Таблица 2

Эффективность мобилизации ГСК при разных режимах ($p < 0,005$)

Параметр	Эффективность мобилизации ГСК при разных режимах					
	ГКСФ (n = 35)		цитарабин + ГКСФ (n = 33)		циклофосфамид + ГКСФ (n = 35)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заготовлено CD34 ⁺ -клеток:						
не менее 2 млн за 1-й сеанс ЛА	18	51	23	70	26	74
не менее 5 млн за всю мобилизацию	11	31	17	52	23	66
не менее 5 млн за 1-й сеанс ЛА	5	14	13	39	17	49

составила 9,6% (диапазон 5,2–18,4%). Подтверждено, что резистентное течение заболевания является значимым предиктором неудачи мобилизации. В группе с резистентным течением только у 90% больных удалось заготовить трансплантат достаточной клеточности (не менее 2×10^6 клеток на 1 кг массы тела) и у 33% трансплантат клеточностью не менее 5×10^6 клеток на 1 кг массы тела реципиента. В группе больных с ремиссией заболевания эти показатели были выше; $p = 0,044$ (рис. 6).

Токсичность. У 28 (80%) из 35 больных после мобилизации циклофосфамидом в комбинации с ГКСФ наблюдалась нейтропения 4-й степени, медиана длительности составила 3 дня (диапазон 0–9 дней). В тоже время в группе после мобилизации комбинированным режимом цитарабин + ГКСФ не отмечено значимой нейтропении. Развитие гематологической токсичности в группе циклофосфамид + ГКСФ ассоциировалось с развитием у 15 (43%) из 35 больных инфекционных осложнений, потребовавших применения системной антибактериальной терапии; в том числе тяжёлых инфекций (сепсис, пневмония) у 2 (6%) больных. В группе цитарабин + ГКСФ только у 3 (9%) из 33 больных наблюдалась фебрильная нейтропения. Тяжёлых инфекционных осложнений не зафиксировано. Разница в двух группах по наличию инфекционных осложнений была статистически значимой ($p = 0,001$). Глубокая тромбоцитопения (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) в группе циклофосфамид + ГКСФ наблюдалась у 8 (23%) из 35 больных, в группе цитарабин + ГКСФ у 2 (6%) из 33 больных, медиана минимальной тромбоцитопении – $48 \times 10^9/\text{л}$ в группе циклофосфамид + ГКСФ (диапазон $5-148 \times 10^9/\text{л}$) против $61 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон

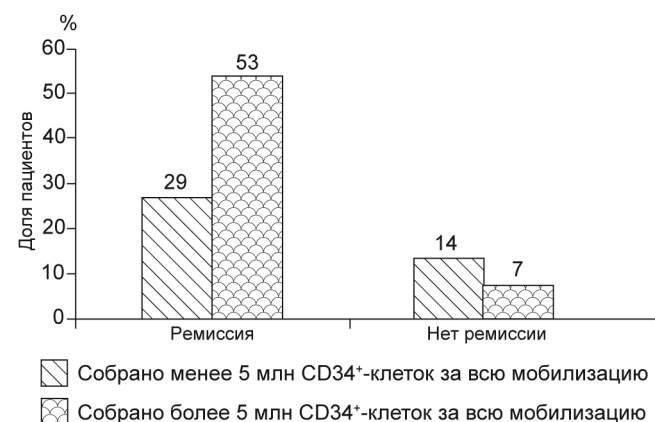


Рис. 6. Эффективность мобилизации ГСК в зависимости от статуса заболевания.

Таблица 3
Токсичность разных режимов мобилизации ГСК

Параметр	Циклофосфамид + ГКСФ (n = 35)	Цитарабин + ГКСФ (n = 33)	p
Гематологическая токсичность 4-й степени:			
нейтропения	28 (80%)	0	0,0000
длительность нейтропении, медиана (диапазон), сут	3 (0–9)	–	
тромбоцитопения	8 (23%)	2 (6%)	0,041
минимальная тромбоцитопения, медиана (диапазон)	48 (5–148)	67 (9–190)	
Потребность в трансфузиях компонентов крови	7 (20%)	2 (6%)	0,09
Инфекционные осложнения:			
фебрильная нейтропения, потребовавшая применения системной антибактериальной терапии	15 (43%)	3 (9%)	0,0000
тяжелые инфекции (септицемия, пневмония)	2 (6%)	0	0,0000

9–190 × 10⁹/л) в группе цитарабин + ГКСФ. Потребность в трансфузиях компонентов крови (тромбоконцентрат, эритроцитарная взвесь) в группе циклофосфамид + ГКСФ составила 21% против 7% в группе цитарабин + ГКСФ (табл. 3).

Анализ продолжительности госпитализации.

Средняя длительность госпитализации больных в группе ГКСФ была короче, чем в группе, где использовали мобилизацию ГСК на основе ХТ: средняя длительность госпитализации 13 ± 7,0 дней в группе монотерапии ГКСФ, 21 ± 4,5 дней в группе циклофосфамид + ГКСФ и 21 ± 3,8 дней в группе цитарабин + ГКСФ. Между группами цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ различий по продолжительности пребывания пациентов в стационаре не получено ($p = 0,76$).

Анализ посттрансплантационного периода. Ауто-ТГСК была выполнена 88 (85%) из 103 больных ММ; двойная ауто-ТГСК была выполнена 3 (3%) из 103 больных. У 5 больных из группы циклофосфамид + ГКСФ и 8 больных из группы цитарабин + ГКСФ ауто-ТГСК не была проведена, из них: у 2 больных наблюдалась прогрессия основного заболевания, у 5 больных отмечалась недостаточная клеточность ауто-трансплантата, у 1 больного планируется ауто-ТГСК, 5 больных отказались от интенсивного лечения.

Количество реинфузируемых ГСК в Д0 ауто-ТГСК было значимо больше при использовании ХТ в период мобилизации ГСК: в группе ГКСФ медиана $2,6 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела реципиента [2, 3], в группе циклофосфамид + ГКСФ медиана $4,0 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела [3, 6], в группе цитарабин + ГКСФ медиана $4,7 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела [3, 9].

Различия между группой цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ оказались незначимыми ($p = 0,901$).

Сроки восстановления гемопоэза не различались при сравнении трех групп. Время восстановления тромбопоэза (тромбоциты более 50×10^9 /л) после ауто-ТГСК в группе монотерапии ГКСФ составило $15,3 \pm 5,1$ (диапазон 11–45) дней, в группе цитарабин + ГКСФ $14,3 \pm 3,1$ (диапазон 10–21), в группе циклофосфамид + ГКСФ $14,7 \pm 3,4$ (диапазон 9–26) дней.

Сроки восстановления гранулопоэза также не имели различий при сравнении трех групп: $13,4 \pm 4,4$ (диапазон 10–48) дней в группе ГКСФ, $13,7 \pm 2,6$ (диапазон 9–21)

дней в группе циклофосфамид + ГКСФ, $13,7 \pm 2,1$ (диапазон 10–17) дней в группе цитарабин + ГКСФ. Не получено значимой корреляции между количеством реинфузируемых ГСК и сроками восстановления гранулопоэза ($r < 0,05$).

Применение ХТ (циклофосфамид/цитарабин) в рамках мобилизации ГСК перед ауто-ТГСК не привело к углублению ремиссии ни у одного больного.

Обсуждение

Проведение успешной мобилизации ГСК является важным подготовительным этапом перед ауто-ТГСК, поскольку от сбора достаточного количества ГСК зависит возможность дальнейшего лечения, выход на высокодозный этап консолидационной терапии. В последние годы у 99% случаев больных ММ в качестве источника стволовых клеток используют ГСК, полученные из периферической крови путем аппаратного ЛА [26]. Существует несколько подходов к проведению мобилизации ГСК. Первый подход включает в себя мобилизацию ГСК на фоне стабильного кроветворения с применением только росто-вых факторов (наиболее часто ГКСФ). В других случаях используется мобилизация ГСК на основе противорецидивных схем лечения основного заболевания или применяются отдельные химиотерапевтические мобилизационные режимы. В нашем исследовании у 103 больных проводили три разных режима мобилизации: с применением только ГКСФ, комбинированные режимы мобилизации с ХТ – цитарабин + ГКСФ и циклофосфамид + ГКСФ. Монотерапия ГКСФ получила широкое распространение благодаря хорошо прогнозируемой кинетике мобилизации, позволяющей предсказуемо запланировать дату ЛА [27, 28]. Поэтому этот способ является наиболее быстрым и экономически выгодным. В нашем исследовании данный способ мобилизации показал высокую эффективность: частота неудач мобилизации составила 12,5%. При этом только в группе монотерапии ГКСФ были показаны наименьшие сроки пребывания в стационаре (средняя длительность пребывания 13 дней против 21 дней в группе с применением ХТ).

Тем не менее, применение ХТ в качестве мобилизации показывает свое преимущество по эффективности в сравнении с использованием только ГКСФ – по данным литературы, примерно у 95–60% больных удается произвести забор достаточного количества ГСК [29].

Вместе с тем, обладая высокой эффективностью, этот способ имеет свои недостатки.

Препараты, входящие в разработанные для лимфом схемы поли-ХТ, часто обладают повреждающим действием на ГСК, высокотоксичны и поэтому реже применяются у больных ММ. Применение отдельных монорежимов ХТ, наиболее часто циклофосфамида в дозе 4–7 г/м², также может быть ограничено у некоторых больных ввиду сопутствующей патологии, сопряжено с высокой частотой развития гематологических и негематологических (геморрагические циститы, кардиотоксичность, инфекции) осложнений, высокой потребностью в заместительной гемокомпонентной терапии, что удлиняет госпитализацию больных и увеличивает стоимость лечения [30–32].

В нашем исследовании мобилизационный режим с использованием циклофосфамида в дозе 4 г/м² в комбинации с ГКСФ также превосходил режим мобилизации с применением только ГКСФ по всем показателям эффективности (количество больных, у которых удалось получить трансплантат с таргетным и оптимальным количеством CD34⁺-клеток; количество циркулирующих CD34⁺-клеток в периферической крови в день афереза; количество собранных CD34⁺-клеток за всю мобилизацию и за 1-й

сеанс ЛА; количество сеансов ЛА, необходимых для сбора таргетного количества CD34⁺-клеток). Токсичность ХТ была сопоставима с данными литературы [30–32]. Наблюдалась высокая частота гематологической токсичности (у 80% больных развитие нейтропении 4-й степени, у 23% – тромбоцитопении 4-й степени), что ассоциировалось с развитием инфекционных осложнений у 43% больных и частой потребностью в гемокомпонентной поддержке (20% больных). Такие характерные для циклофосфида осложнения, как кардиотоксичность и острые геморрагические циститы, в нашем исследовании встречались редко (только у 3% больных) – вероятно, в связи с меньшей применяемой дозой циклофосфида.

В попытке найти альтернативный режим мобилизации для сбора ГСК, который был бы эффективен и наименее токсичен, в последнее время было проведено несколько исследований, подтвердивших эффективность цитарабина в качестве мобилизующего агента при применении как в 1-й, так и во 2-й линии (ре-мобилизация) у больных лимфопролиферативными заболеваниями. В исследовании Т. Kruzel и соавт. [20] показана успешная ре-мобилизация с применением средних доз цитарабина (суммарно 1,6 г/м² или 2,4 г/м²) у 8 (100%) больных ММ и 5 больных лимфомами. У всех больных ранее была выполнена неудачная мобилизация при использовании режимов циклофосфида в дозе 4 и 1,5 г/м² в комбинации с ГКФС, ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон), ICE (ифосфамид, карбоплатина, этопозид), R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Наблюдаемая эффективность оставалась высокой при применении разных доз цитарабина. У 71,5% больных требовался только один сеанс ЛА для сбора достаточного количества CD34⁺-клеток, также отмечена приемлемая токсичность терапии.

В другом схожем исследовании [21] у 33 больных лимфомами, у которых была, по крайней мере, одна неудачная попытка мобилизации, также показана высокая эффективность ре-мобилизации с использованием средних доз цитарабина (суммарно 1,6 г/м²): успешная мобилизация у 96,8% больных, среднее число необходимых ЛА 1,8; медиана CD34⁺ 4,69 × 10⁶ клеток на 1 кг массы тела реципиента; все больные проходили лечение амбулаторно.

Ретроспективное сравнение [22] двух режимов мобилизации в 1-й линии терапии с применением средних доз цитарабина (суммарно 1,6 г/м²) или циклофосфида (суммарно 4 г/м²) у 115 больных лимфопролиферативными заболеваниями показало преимущество использования цитарабина: успешная мобилизация у 97% больных в группе цитарабина (против 62% в группе циклофосфида), медиана CD34⁺ 14,1 × 10⁶ клеток на 1 кг массы тела реципиента (против 5,1 × 10⁶ клеток на 1 кг массы тела в группе циклофосфида); у 91% больных в группе цитарабина потребовался только 1 сеанс ЛА (против 24% в группе циклофосфида); отмечалась меньшая токсичность режима мобилизации и меньшая длительность агранулоцитоза после ауто-ТГСК в группе цитарабина (11 против 12 дней).

Результаты другого мультицентрового исследования [23] также подтверждают преимущество использования средних доз цитарабина (1,6 г/м²) в сравнении со схемой ДНАР у 51 больных лимфогранулематозом и у 50 больных неходжкинской лимфомой. Успешная мобилизация наблюдалась у 96% больных (против 71% в группе ДНАР), медиана CD34⁺ 9,3 млн на 1 кг массы тела реципиента (против 5,6 млн на 1 кг массы тела), меньшее число необходимых сеансов ЛА, меньшая потребность в гемокомпонентной поддержке.

В еще одном исследовании [24] также подтверждена высокая эффективность мобилизации с использованием

цитарабина в монорежиме (доза 4,8 г/м²) и в составе поли-ХТ ДНАР у 52 больных ММ, имеющих прогностические факторы плохой мобилизации (предлеченность мелфаланом), неэффективную предшествующую попытку мобилизации ГСК и выраженную коморбидность.

Прямого сравнительного исследования мобилизационного режима с цитарабином в 1-й линии с традиционными наиболее широко используемыми режимами мобилизации в группе больных ММ не проводили.

Таким образом, нам представлялось актуальным сопоставить по эффективности и токсичности три мобилизационных режима: с цитарабином в средних дозах (1,6 г/м²), с циклофосфамидом в дозе 4 г/м² и монотерапию ГКФС. Эффективность режима мобилизации с применением цитарабина также превосходила монотерапию ГКФС ($p < 0,005$). При сравнении же с комбинированным режимом мобилизации циклофосфамид 4 г/м² + ГКФС режим с цитарабином в средних дозах не уступал ни по одному исследованному параметру эффективности. Более того, при оценке некоторых показателей эффективности, таких как количество циркулирующих CD34⁺-клеток, было показано преимущество мобилизационного режима с применением цитарабина, хотя разница не была статистически значимой ($p = 0,173$). Однако при оценке токсичности лечения было выявлено несомненное преимущество мобилизационного режима с применением цитарабина в сравнении с традиционным режимом мобилизации циклофосфамидом. В группе цитарабина гематологическая токсичность и частота ассоциируемых с ней инфекционных осложнений были значимо меньше: ни у одного из пациентов не развилось нейтропении 4-й степени, в 4 раза реже отмечались тромбоцитопении. Частота инфекционных осложнений составила 9%, ни у одного из больных не отмечалось тяжелых инфекций. Кардиотоксичности на фоне лечения цитарабином также не отмечено. Дискуссионным остается вопрос о способности режимов мобилизации с применением ХТ углубить антимиеломный ответ и оказывать влияние на посттрансплантационную выживаемость [33]. В нашем исследовании применение ХТ (циклофосфамид/цитарабин) в рамках мобилизации ГСК перед ауто-ТГСК не привело к углублению ремиссии ни у одного больного. По количеству ре-инфузируемых ГСК в Д0 ауто-ТГСК группы получавших циклофосфамид + ГКФС и цитарабин + ГКФС не различались, по срокам восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде в этих двух группах различий также не отмечено.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(4): 371–9.
- Михайлова Н.Б., Алянский А.Л., Кондакова Е.В., Залялов Ю.Р., Бабенко Е.В., Сергеев В.С. и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) препаратом Плериксафор (Мозобайл) в сочетании с колониестимулирующим фактором у пациентов с предшествующими неудачами получения трансплантата для ауто-трансплантации ГСК. *Современная онкология*. 2014; 16(1): 48–52.
- Кучер М.А., Моталкина М.С., Климова О.У., Кондакова Е.В., Калашникова О.Б., Алексеев С.М. и др. Плериксафор у пациентов со сниженной мобилизационной способностью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016; 9(2): 155–61.
- Покровская О.В., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., Гапонова Т.В., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А. и др. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2012; 84(7): 35–41.

27. Степанов А.А., Коротаев Е.В., Бессмельцев С.С., Рабинович В.И., Астахова Л.П., Пономарев С.А. и др. Алгоритм получения гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови для аутологичной трансплантации. *Российский биомедицинский журнал*. 2013; 14(2): 255–65.

Остальные источники литературы пп. 1–7, 10–15, 17, 18, 20–26, 28–33 см. в References.

REFERENCES

- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.G., Hayman S.R., Buadi F.K., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111(5): 2516–20.
- Ljungman P., Bregni M., Brune M., Cornelissen J., de Witte T., Dini G., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45(2): 219–34.
- Salvino M.A., Ruiz J. Hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous transplantation – a literature review. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2016; 38(1): 28–36.
- Olivieri A., Marchetti M., Lemoli R., Tarella C., Iacone A., Lanza F., et al. Proposed definition of ‘poor mobilizer’ in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(3): 342–51.
- Mohty M., Hubel K., Kroger N., Aljurf M., Apperley J., Basak G.W., 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): 865–872.
- Giralt S., Costa L., Schriber J., Dipersio J., Maziarz R., McCarty J., et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(3): 295–308.
- Ford C.D., Greenwood J., Anderson J., Snow G., Petersen F.B. CD34⁺ cell adhesion molecule profiles differ between patients mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor alone and chemotherapy followed by granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion*. 2006; 46(2): 193–8.
- Pokrovskaya O.S. Mechanism of action and clinical activity of CXCR4 Plerixafor in stem cell mobilization. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(4): 371–9. (in Russian)
- Mikhailova N.B., Alianskiy A.L., Kondakova E.V., Zalyalov Yu.P., Babenko E.V., Sergeev V.S., et al. Mobilization of hematopoietic stem cells (HSCs) by using Plerixafor (Mozobail) in combination with colony-stimulating factor in patients with previous failure transplant procurement for autotransplantation of HSCs. *Russian Journal of Modern Oncology (Sovremennaya onkologiya)*. 2014; 16(1): 48–52. (in Russian)
- Bilgin Y.M., de Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: the current status. *Curr. Opin. Hematol*. 2016; 23(1): 67–71.
- DiPersio J.F., Micallef I.N., Stiff P. J., Bolwell B.J., Maziarz R.T., Jacobsen E., 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 lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27(28): 4767–73.
- Basak G.W., Jaksic O., Koristek Z., Mikala G., Basic-Kinda S., Mayer J., et al. Haematopoietic stem cell mobilization with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma transplanted with autologous stem cells. *Eur. J. Haematol*. 2011; 86(6): 488–95.
- Hubel K., Fresen M.M., Apperley J.F., Basak G.W., Douglas K. W., Gabriel I.H., et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients—a subgroup analysis of the European Consortium of stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(8): 1046–50.
- Malard F., Kroger N., Gabriel I.H., Hubel K., Apperley J.F., Basak G.W., et al. Plerixafor for autologous peripheral blood stem cell mobilization in patients previously treated with fludarabine or lenalidomide. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(2): 314–7.
- Basak G.W., Wiktor-Jedrzejczak W., Apperley J.F., Douglas K.W., Gabriel I.H., Gheraldes C., et al. Higher BMI is not a barrier to stem cell mobilization with standard doses of plerixafor and G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 1003–5.
- Kucher M.A., Motalkina M.S., Klimova O.U., Kondakova E.V., Kalashnikova O. B., Alekseev S.M., et al. Plerixafor in patients with decreased mobilizing ability of autologous hematopoietic stem cells. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2016; 9(2): 155–61. (in Russian)
- Gertz M.A. Current status of stem cell mobilization. *Br. J. Haematol*. 2010; 150: 647–62.
- Sheppard D., Bredeson C., Allan D., Tay J. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(8): 1191–203.
- Pokrovskaya O.S., Mendeleva L.P., Urnova E.S., Gaponova T.V., Galceva I. V., Kuzmina L.A., et al. The effect of bortezomib on the effectiveness of the mobilization of hematopoietic stem cells in the blood of patients with multiple myeloma. *Therapeutic archive. Russian journal. (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2012; 84(7): 35–41. (in Russian)
- Giebel S., Sadus-Wojciechowska M., Najda J., Czerw T., Clowala-Kosinska M., Holowiecki 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.
- Calderon-Cabrera C., Carmona Gonzalez M., Martin J., Rios Herranz E., Noquerol P., De la Cruz F., 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.
- Giebel S., Kruzel T., Czerw T., Sadus-Wojciechowska M., Najda J., Chmielowska E., 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.
- Giebel S., Sadus-Wojciechowska M., Halaburda K., Drozd-Sokolowska J., Wierzbowska A., Najda J., 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.
- Wallis W., Qazilbash M. Peripheral blood stem cell mobilization in multiple myeloma: Growth factors or chemotherapy? *World J. Transplant*. 2017; 7(5): 250–9.
- Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842–54.
- Giralt S., Costa L., Schriber J., Dipersio J., Maziarz R., McCarty J., et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(3): 295–308.
- Stepanov A.A., Korotaev E.B., Bessmeltsev S.S., Rabinovich V. I., Astahova L.P., Ponomarev S.A., et al. Algorithm obtaining of the hematopoietic stem cells peripheral blood for autologous transplantation. *Russian biomedical journal. Russian journal. (Russkij biomeditsinskij zhurnal)*. 2013; 14(2): 255–65. (in Russian)
- Sung A., Grima D. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF versus G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(11): 1444–9.
- Duong H.K., Savani B.N., Copelan E., Devine S., Costa L.J., Winqard J.R., et al. Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(9): 1262–73.
- Hamadani M., Kochuparambil S.T., Osman S., Cumpston A., Leadmon S., Bunner P., 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.
- Sizemore C.A., Laporte J., Holland H.K., Mccollum J., Westerman J., Morris L.E., et al. A comparison of toxicity and mobilization efficacy following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of hematopoietic stem cells in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2): 206.
- Tuchman S., Bacon W. Cyclophosphamide-Based Hematopoietic Stem Cell Mobilization Before Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J. Clin. Apher*. 2015; 30(3): 176–82.
- Dingli D., Nowakowski G.S., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S., Litow M.R., et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma*. 2006; 6(5): 384–8.

Поступила 08.11.17

Принята в печати 20.11.17