

*И.И. Кострома, А.А. Жернякова, С.В. Грицаев*

## **Отдельные аспекты заготовки аутотрансплантата у больных множественной миеломой**

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА,  
г. Санкт-Петербург

**В кратком обзоре литературы освещены основные виды режимов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь, а также способы получения трансплантата, содержащего как минимум субоптимальное количество CD34+клеток, для последующей аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой. Расширение спектра режимов мобилизации с выделением предикторов неудачной заготовки аутотрансплантата рассматривается как возможность индивидуального выбора наиболее эффективного режима мобилизации для больных множественной миеломой.**

**Ключевые слова:** множественная миелома, мобилизация, заготовка, аутотрансплантат

Значимое улучшение выживаемости больных множественной миеломой (ММ), фиксируемое в последние годы, явилось, прежде всего, результатом внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов: ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител. Другая, не менее важная, причина – включение в алгоритм лечения больных ММ этапа высокодозной терапии с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками, т.е. аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) [1, 2, 9, 30].

Эффективность высокодозной химиотерапии обусловлена чувствительностью миеломных клеток к мелфалану, стандартно используемому в качестве предтрансплантационной подготовки, что сопровождается существенным снижением объема патологического клона. Развивающаяся одновременно с этим аплазия костного мозга является показанием для инфузии ГСК, способствующих быстрому и надежному восстановлению кроветворения, что предупреждает развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений, значимо увеличивающих расходы на лечение. Тем самым, принципиальное условие успешного выполнения трансплантации – объ-

ем заготовленных и инфузировавшихся больному ГСК. В связи с этим не вызывает сомнения потребность в предикторах, прогнозирующих вероятность неудачной заготовки аутотрансплантата, частота которой в ряде исследований достигает 15-40% [11, 20, 34, 35, 37], и возможность выбора режима мобилизации, соответствующего конкретной клинико-гематологической ситуации. Актуальность проблемы эффективной заготовки трансплантата не случайна, если принять во внимание активное внедрение новых лекарственных препаратов в состав схем первой линии терапии, выполнение АутоТГСК на ранних сроках лечения и тенденцию к увеличению возрастной границы для ее проведения.

Режимы, используемые для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь (ПК), условно можно разделить на 3 группы. Первая – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), назначаемый в монорежиме. Вторая – Г-КСФ совместно с пликсифором. И третья – комбинация одного или нескольких химиопрепаратов с Г-КСФ.

Наибольшее распространение в настоящее время получили комбинированные режимы мобилизации, в частности, промежуточные дозы циклофосфида с Г-КСФ [3, 20, 23, 44]. Нередко применяют другие цитостатические препараты, например, винорелбин или используют мобилизационный потенциал агрессивных схем полихимиотерапии, назначаемых при резистентности к стандартным схемам лечения или ранних рецидивах заболевания [3, 5, 20, 22]. Приоритетность комбинированных режимов с включением цитостатиков объясняется химиочувствительностью, циторедуктивным эффектом, очисткой от примеси опухолевых клеток *in vivo* и большим мобилизационным потенциалом с заготовкой большего числа CD34+ клеток [3, 20, 22]. Вместе с тем, необходимо указать на целый ряд недостатков, основные из которых – невозможность корректно спрогнозировать сроки инициации лейкоцитаферезов и высокая частота токсических осложнений. В связи с этим небезосновательным является вновь возникший

интерес к использованию Г-КСФ. Отчасти это обусловлено не оправдавшимися надеждами на санирующее действие циклофосфида в составе режима мобилизации [26, 36]. Немаловажным является также короткий срок введения Г-КСФ, в течение 4 дней, с возможностью усиления его мобилизационного потенциала дополнительным назначением пликсифора.

Выделено большое число клинических и лабораторных показателей, ассоциированных с количеством заготавливаемых клеток, экспрессирующих на своей поверхности дифференцирующий антиген CD34, который рассматривается как суррогатный маркер ГСК. Это вполне ожидаемый результат, если принять во внимание тот факт, что эффективность заготовки аутотрансплантата – интегральный показатель, который отражает статус больного и болезни, вид предшествующего лечения и состав режима мобилизации, и еще целый ряд других факторов, включая профессионализм оператора и вид сепаратора клеток крови [20, 28, 37]. При этом необходимо отметить, что в разных исследованиях нередко выявляют разные факторы, обладающие прогностической ценностью. Это вполне закономерно, если учесть различие в количестве больных, включаемых в исследования, их гетерогенный состав по возрасту, статусу болезни, характеру и интенсивности предшествующей терапии, а также использование разных режимов мобилизации и методов статистической обработки данных. Вместе с тем, следует обратить внимание на наиболее часто выявляемый показатель, который независимо от режима мобилизации достоверно коррелирует с клеточностью аутотрансплантата. Это количество CD34+клеток, циркулирующих в ПК накануне проведения цитаферезов [13, 19, 20, 22, 27, 37].

А. Olivieri et al. [37], используя метод анализа иерархий, предложили критерии для определения неудачных мобилизаций. Одна – доказанная (proven), другая – прогнозируемая (predicted). Для констатации доказанной неудачи достаточно наличие одного из двух критериев. Первый – количество CD34+ клеток меньше 20 в 1 мкл крови на 4-6 дни от начала мобилизации Г-КСФ в монорежиме (доза  $\geq 10$  мкг/кг) или до 20 дня в случае использования цитостатиков в комбинации с Г-КСФ (доза  $\geq 5$  мкг/кг). Второй – заготовка менее  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг при проведении не менее 3 сеансов афереза. Прогнозирование возможной неудачи требует соответствия одному из трех больших или двум из пяти малых критериев. Большие критерии – неудача предшествующей мобилизации, лучевая терапия на основные места локализации костного мозга или включение в схемы терапии препаратов, оказывающих повреждающее воздействие на

костный мозг. Малые критерии – активная стадия болезни с проведением не менее 2 курсов цитостатической терапии, рефрактерные формы заболевания, значительная инфильтрация костного мозга лейкозными клетками, клеточность костного мозга 30% или менее, возраст старше 65 лет.

Существуют разные способы, направленные на заготовку аутотрансплантата с достаточным содержанием CD34-позитивных клеток. Один из них, проведение лейкоцитафереза по принципу “target value – tailored” (TVT), подразумевающего определение объема крови, который необходимо обработать для получения желаемого количества клеток. Для расчета объема используют показатели веса тела больного и/или количество CD34+ клеток, циркулирующих в ПК [8, 33]. Так, согласно A. Anguita-Compagnon et al. [8] для заготовки трансплантата с содержанием  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг необходимо обработать один объем циркулирующей крови, если в преаферезный период в 1 мкл ПК циркулирует  $\geq 100$  CD34+ клеток. Если же в ПК циркулирует  $\geq 100$  CD34+ клеток, то для заготовки трансплантата с содержанием  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг необходимо обработать 2 объема циркулирующей крови. В 2016 году D. Sheppard et al. [40] опубликовали в журнале *Biology of Blood and Marrow Transplantation* статью, в которой по результатам анализа 1252 заготовок, подтвердили жизнеспособность одной из таких моделей [33], независимо от центра, где она применяется, вида заготавливаемого трансплантата (аутологичный или аллогенный) и используемого режима мобилизации. Одним из позитивных моментов метода TVT, по мнению авторов, является возможность своевременно скорректировать стратегию мобилизации, особенно если для получения запланированного количества клеток потребуется обработка 25 литров крови. Это важный момент, так как обработка уже 20 литров крови сопровождается значимым увеличением частоты нежелательных событий, включая глубокую тромбоцитопению, электролитные расстройства, коагулопатию [6, 17].

Однако манипулирование числом CD34+ клеток, циркулирующих в ПК, не всегда сопряжено с объемом заготовленных клеток. Так, по данным P. Musto et al. [34], обнаруживших в многофакторном анализе прогностическую значимость возраста больного ( $p=0,0001$ ) и токсичности индукционной терапии ( $p=0,0001$ ), подтвердили их значимость как негативных предикторов даже в том случае, когда количество CD34+ клеток в 1 мкл/крови было  $\geq 20$ . То есть, эффективная мобилизация ГСК из костного мозга в ПК не обязательно сопровождается удачной заготовкой аутотрансплантата [21, 32, 34]. Данный феномен

объясняется возможной изменчивостью активности мобилизации во времени и/или изменением технологии афереза, включая преждевременное прекращение процедуры из-за осложнений, медленный кровоток в системе [7].

Другой способ предупреждения неудачной заготовки – модификация режима мобилизации путем повышения дозы Г-КСФ или усиления цитотоксической составляющей режима [16, 25, 44]. S. Tuchman et al. [44] установили, что назначение больным ММ циклофосфида в дозе 3-4 г/м<sup>2</sup> с последующим ежедневным подкожным введением Г-КСФ по 10 мкг/кг обеспечивает заготовку аутотрансплантата, содержащего значительно большее количество CD34+ клеток по сравнению с режимом мобилизации, предполагающего введение Г-КСФ в монорежиме: 12,0 и 5,8x10<sup>6</sup>/кг; p<0,01. Тем не менее, при выполнении АутоТГСК укорочения периода постцитостатической цитопении не было, но значительно увеличилась частота токсических осложнений во время мобилизации, что потребовало госпитализации 14% больных. Несомненный приоритет высокодозного циклофосфида, а именно преодоление негативного влияния леналидомида на клеточность трансплантата и снижение числа неудачных заготовок [29], еще не означает, что объем CD34+ клеток, полученных с применением других режимов мобилизации, будет ниже субоптимального даже после приема леналидомида [4, 5, 12, 23]. Так согласно собственным исследованиям медиана числа заготовленных клеток была значительно ниже после низкоинтенсивного режима мобилизации с внутривенным введением винорелбина в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> нежели после циклофосфида в дозе 3,0 г/м<sup>2</sup>, но достаточной для успешного выполнения АутоТГСК больным ММ: 4,82 и 8,1x10<sup>6</sup> CD34+ клеток/кг соответственно; p=0,0001 [5].

Назначение плериксафора в настоящее время рассматривается как один из наиболее перспективных способов повышения эффективности мобилизации ГСК из костного мозга в ПК. Привлекательность данного метода обусловлена, в частности, тем, что, например, сочетание Г-КСФ с плериксафором предоставляет возможность полностью отказаться от химиопрепаратов в составе режима мобилизации. Тем самым, значительно снижается цитостатическая нагрузка на кроветворные клетки и клетки гемопоэтической ниши с уменьшением степени повреждения костного мозга и риска развития вторичных неоплазий. Не менее важным является и тот факт, что, несмотря на особенности механизма действия плериксафора, а именно подавление взаимодействия стволовых клеток со стромальным микроокружением, его назначение не приводит к увеличению числа плазматических клеток, циркулирующих в

ПК [18]. Немаловажным с практической точки зрения является и возможность сокращения интервала от завершения заготовки трансплантата до начала режима кондиционирования.

Плериксафор может быть составляющим компонентом режима мобилизации исходно или назначаться при низком количестве CD34+ клеток, циркулирующих в крови в предаферезном периоде, т.е. применяться по необходимости (“on demand”) [32, 38].

В большинстве публикаций, описывающих результаты заготовки трансплантата с применением Г-КСФ и плериксафора, приводится стандартная схема мобилизации. Утром в течение 4-х дней назначается инъекция Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг. Вечером 4-го дня за 10-11 часов до начала первого сеанса лейкоцитафереза подкожно вводится плериксафор в дозе 0,24 мг/кг. На 5-ый день через 1 час после инъекции Г-КСФ инициируют процедуру цитафереза. Последующие введения Г-КСФ и плериксафора, а также сеансы цитафереза проводят до 3-5 дней или до получения запланированного объема CD34+ клеток. Данный режим, например, по данным проспективного исследования PREDIC, обеспечивает заготовку  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг у 98% больных и  $\geq 6 \times 10^6$ /кг у 89%. При этом первое введение плериксафора сопровождалось увеличением числа циркулирующих в крови CD34+ клеток в 2,6 (0,2-94,0) раза. Наиболее частыми осложнениями во время мобилизации были диарея (7%), тошнота (6%) и оссалгии (4%). Восстановление нейтрофилов и тромбоцитов после АутоТГСК было зафиксировано у 95% и 98% больных с медианой длительности периода приживления 14 и 18 дней соответственно [39].

Временные особенности введения плериксафора обусловлены его фармакокинетикой, а именно тем, что максимальная мобилизационная активность наблюдается через 10 часов после инъекции [42]. Вместе с тем опубликованы результаты нескольких исследований, в которых интервал от назначения препарата до начала цитафереза увеличен, т.е. имело место ранее (послеобеденное) назначение. Причина – отсутствие возможности выполнения инъекции в вечернее время в случае, если подготовка больного к заготовке аутотрансплантата осуществляется в амбулаторных условиях, и, как следствие, сокращение материальных затрат на лечение. По результатам отдельных исследований увеличение интервала от 14 до 18 часов не приводило к снижению характеристик трансплантата у более чем 90% больных [14, 24, 41, 43]. Кроме того, по данным J. Stover et al. [43] в случае раннего назначения плериксафора число удачных заготовок было значительно больше, чем при стандартных сроках введения (94% и 81,6% соответственно;

$p=0,0111$ ) и это при том, что медиана сеансов цитафереза была значимо меньше: 1 и 2 дня соответственно;  $p=0,0156$ . R. Harvey et al. [24], поставив целью заготовить у больных ММ трансплантат с содержанием  $\geq 10 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за один сеанс лейкоцитафереза, вводили плериксафор в 15:00, а Г-КСФ назначали по 7,5 мкг/кг дважды в день. Объем обрабатываемой крови при проведении цитафереза был в диапазоне от 20 до 24 литров. За один день запланированный объем клеток был получен у 70% больных и у 90% –  $\geq 6 \times 10^6$ /кг. Возможная связь полученных результатов с увеличенной дозой Г-КСФ авторами статьи не обсуждалась.

Учитывая стоимость плериксафора [10], оптимальным условием его использования в комбинации с Г-КСФ представляется возможность заготовки  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за одну процедуру. В связи с этим, безусловно, необходимо владеть информацией о клинико-гематологических показателях, ассоциированных с неудачными заготовками и, в первую очередь, о возможном негативном влиянии леналидомида на мобилизационный потенциал плериксафора [15, 31, 43]. L. Costa et al. [15] было установлено, что при введении Г-КСФ в монорежиме потребность в дополнительном назначении плериксафора была значимо выше у больных ММ, предварительно получивших более 4 курсов леналидомида по сравнению с 1-4 курсами или не получавших леналидомид: 84%, 63% и 45% соответственно;  $p=0,01$ . В свою очередь I. Micaleff et al. [31] обнаружили значение предшествующего приема леналидомида только для случаев ремобилизации: субоптимальный объем CD34+ клеток был заготовлен у 100% больных, получивших менее 3 курсов, и у 72% больных с >6 курсами леналидомида в анамнезе. В то же время J. Stover et al. [43], применявшие для мобилизации комбинацию Г-КСФ с плериксафором, не выявили влияния на клеточность заготовленного трансплантата таких показателей как возраст, лучевая терапия, назначение мелфалана, флударабина или леналидомида, а также тромбоцитопения ниже  $150 \times 10^9$ /л. Однако из-за небольшого числа наблюдений авторы не оценивали значение числа курсов леналидомида.

Анализ данных литературы свидетельствует о существовании разных методов мобилизации ГСК из костного мозга в ПК. Выделены предикторы, прогнозирующие неудачные заготовки. Опубликованы рекомендации по оптимизации получения аутотрансплантата [22]. Вместе с тем следует признать отсутствие алгоритма, позволяющего не столько определять показания к подключению плериксафора к уже проводимому режиму мобилизации [13], сколько изначально выбирать режим мобилизации, сопряженного с

высокой вероятностью заготовки полноценного трансплантата для конкретного больного. Согласно заключениям Giralt S. et al. [22], каждый трансплантационный центр должен разрабатывать и внедрять в клиническую практику собственный алгоритм. Накопленные в нашем центре данные позволяют в настоящее время дифференцированно выбирать один из двух режимов. Промежуточные дозы циклофосфида ( $3 \text{ г/м}^2$ ) с последующим введением Г-КСФ применяются преимущественно у молодых больных ММ с длительным приемом леналидомида, которым планируется двойная АутоТГСК. У пожилых больных ММ, которым запланировано выполнение одиночной АутоТГСК, в основном используется комбинация винорелбина с Г-КСФ. Единичные удачные заготовки с использованием Г-КСФ в монорежиме и отсутствие опыта назначения комбинации Г-КСФ с плериксафором ограничивают спектр режимов мобилизации для индивидуального выбора. В свою очередь стоимость плериксафора при отсутствии сформулированных предикторов, ассоциированных с эффективностью заготовки трансплантата, не позволяет рекомендовать схему Г-КСФ с плериксафором к широкому применению. Учитывая вышесказанное, а также принимая во внимание такие благоприятные факторы, как короткий период мобилизации, вполне выполнимый в амбулаторных условиях, и отсутствие клинически значимых осложнений, нами инициировано исследование, целью которого является разработка показаний к использованию режима Г-КСФ с плериксафором с высокой вероятностью удачной заготовки трансплантата. Одновременно запланировано выявление условий, сопряженных с получением максимального количества CD34+ клеток при проведении одной процедуры лейкоцитафереза. При этом, ожидается повышение эффективности этапа заготовки аутотрансплантата у больных ММ путем индивидуализации выбора режима мобилизации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. – М.: МК, 2016. – 512 с.
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. – №1. – Прил. 2. – С. 1-24.
3. Грицаев С.В., Кузьяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой // Клиническая онкогематология. – 2017. – № 1. – С. 7-12.
4. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у боль-

- ных множественной миеломой: влияние леналидомида в индукционной терапии и режима мобилизации // Клиническая онкогематология. – 2018. – № 2. – С. 192-197.
5. Кострома ИИ, Жернякова АА, Чубукина ЖВ и др. Факторы, ассоциированные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у больных множественной миеломой // Клиническая онкогематология. – 2019. – С. 32-36.
  6. Abrahamsen J.F., Stamnesfet S., Liseth K. et al. Large-volume leukapheresis yields more viable CD34 + cells and colony-forming units than normal-volume leukapheresis, especially in patients who mobilize low numbers of CD34 + cells // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45. – P. 248-253.
  7. Abuabdou A., Rosenbaum E.R., Usmani S.Z. et al. Analysis of CD34+ cell collection using two mobilization regimens for newly diagnosed multiple myeloma patients reveals the separate impact of mobilization and collection variables // *J. Clin. Apher.* – 2014. – Vol. 29. – P. 251-255.
  8. Anguita-Compagnon A.T., Dibarrat M.T., Palma J. et al. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells: guidelines for blood volume to process, based on CD34-positive blood cell count in adults and children // *Transplantat. Proc.* – 2010. – Vol. 42. – P. 339-344.
  9. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1311-1320.
  10. Awan F., Kochuparambil S.T., Falconer A. et al. Comparable efficacy and lower cost of PBSC mobilization with intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF compared with plerixafor and G-CSF in patients with multiple myeloma treated with novel therapies // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48. – P. 1279-1284.
  11. Bakanay S.M., Demirel T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1154-1163.
  12. 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. – Vol. 21. – P. 2437-2442.
  13. Chow E., Rao K.V., Wood W.A. et al. Effectiveness of an algorithm-based approach to the utilization of plerixafor in patients undergoing chemotherapy-based stem cell mobilization // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1064-1068.
  14. Cooper D.L., Pratt K., Baker J. et al. Late afternoon dosing of plerixafor for stem cell mobilization: a practical solution // *Clin Lymphoma Myeloma.* – 2011. – Vol. 11. – P. 267-272.
  15. Costa L.J., Abbas J., Hogan K.R. et al. Growth factor plus preemptive ('just-in-time') plerixafor successfully mobilizes hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients despite prior lenalidomide exposure // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47. – P. 1403-1408.
  16. Demirel T., Ayli M., Ozcan M. et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 116. – P. 468-474.
  17. Desikan K.R., Jagannath S., Siegel D. et al. Collection of more hematopoietic progenitor cells with large volume leukapheresis in patients with multiple myeloma // *Leuk. Lymphoma.* – 1998. – Vol. 28. – P. 501-508.
  18. 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. – Vol. 45. – P. 269-275.
  19. Gambell P., Herbert K., Dickinson M. et al. Peripheral blood CD34+ cell enumeration as a predictor of apheresis yield: an analysis of more than 1,000 collections // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 18. – P. 763-772.
  20. Gertz M.A. Current status of stem cell mobilization // *Br J Haematol.* – 2010. – Vol. 150. – P. 647-662.
  21. Gertz M.A., Wolf R.C., Micallef I.N., Gastineau D.A. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1396-1403.
  22. Giral S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20. – P. 295-308.
  23. Hamadani M., Kochuparambil S.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. – Vol. 18. – P. 1128-1135.
  24. Harvey R.D., Kaufman J.L., Johnson H.R. et al. Temporal changes in plerixafor administration and hematopoietic stem cell mobilization efficacy: results of a prospective clinical trial in multiple myeloma // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1393-1411.
  25. Hacıoğlu S., Sarı I., Doğu M.H., Keskin A. The effect of gradual increment in rhG-CSF dose on stem cell yields in patients with multiple myeloma mobilized with intermediate dose cyclophosphamide plus rhG-CSF // *Transfus Apher Sci.* – 2014. – Vol. 50. – P. 71-74.
  26. Knudsen L.M., Rasmussen T., Nikolaisen K., Johnsen H.E. Mobilisation of tumour cells along with CD34+ cells to peripheral blood in multiple myeloma // *Eur J Haematol.* – 2001. – Vol. 67. – P. 289-295.
  27. Lemos N.E., Farias M.G., Kubaski. Quantification of peripheral blood CD34+ cells prior to stem cell harvesting by leukapheresis: a single center experience // *Hematol. Transfus Cell Ther.* – 2018. – Vol. 40. – P. 213-218.
  28. Lin T.L., Wang P.N., Kuo M.C. et al. Cyclophosphamide plus granulocyte-colony stimulating factor for hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma // *J Clin Apher.* – 2016. – Vol. 31. – P. 423-428.
  29. Mark T., Stern J., Furst J.R. 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. – Vol. 14. – P. 795-798.
  30. Mateos M.V., Ludwig H., Bazarbachi A. et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies // *HemaSphere.* – 2018. – № 2. – P. 1.
  31. Micallef I.N.M., Ho A.D., Klein L.M. et al. Plerixafor (Mozobil) for stem cell mobilization in patients with

- multiple myeloma previously treated with lenalidomide // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46. – P. 350–355.
32. Milone G., Martino M., Spadaro A. et al. Plerixafor on-demand combined with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cells mobilization and harvest with no increase in costs // Br J Haematol. – 2014. – Vol. 164. – P. 113-123.
  33. Mitterer M., Hirber J., Gentilini I. et al. Target value tailored (TVT) apheresis approach for blood progenitor cell collection after high-dose chemotherapy and rh-G-CSF // Bone Marrow Transplant. – 1996. – Vol. 18. – P. 611-617.
  34. Musto P., Simeon V., Grossi A. et al. Predicting poor peripheral blood stem cell collection in patients with multiple myeloma receiving pre-transplant induction therapy with novel agents and mobilized with cyclophosphamide plus granulocyte-colony stimulating factor: results from a Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Multiple Myeloma Working Party study // Stem Cell Res Ther. – 2015. – Vol. 6. – P. 64.
  35. Nademanee A.P., DiPersio J.F., Maziarz R.T. et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor versus placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of CD34(+) hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and low peripheral blood CD34(+) cell count: results of a subset analysis of a randomized trial // Biol Blood Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 18. – P. 1564-1572.
  36. Narayanasami U., Kanteti R., Morelli J. et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2059-2064.
  37. Olivieri A., Marchetti M., Lemoli R. et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 47. – P. 342-351.
  38. Ozsan G.H., Micallef I.N., Dispenzieri A. et al. Hematopoietic recovery kinetics predicts for poor CD34+ cell mobilization after cyclophosphamide chemotherapy in multiple myeloma // Am J Hematol. – 2012. – Vol. 87. – P. 1-4.
  39. Russell N., Douglas K., Ho A.D. et al. Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: results of the prospective trial PREDICT // Haematologica. – 2013. – Vol. 98. – P. 172-178.
  40. Sheppard D., Tay J., Palmer D. et al. Improved prediction of CD34+ cell yield before peripheral blood hematopoietic progenitor cell collection using a modified target value-tailored approach // Biol Blood Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 22. – P. 759-775.
  41. Shi P.A., Miller L.K., Isola L.M. Prospective study of mobilization kinetics up to 18 hours after late afternoon dosing of plerixafor // Transfusion. – 2014. – Vol. 54. – P. 1263-1268.
  42. Stewart D.A., Smith C., MacFarland R., Calandra G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plerixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma // Biol Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 15. – P. 39-46.
  43. Stover J., Shaw J.R., Kuchibhatla M. et al. Evaluation of hematopoietic stem cell mobilization rates with early plerixafor administration for adult stem cell transplantation // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 23. – P. 1290-1294.
  44. Tuchman S.A., Bacon W.A., Huang L.W. et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma // J Clin Apher. – 2015. – Vol. 30. – P. 176-182.

Поступила в редакцию 28.01.2019 г.

*I.I. Kostroma, A.A. Zhernyakova, S.V. Gritsaev*

### **Some aspects of autotransplant collection in patients with multiple myeloma**

Federal State Budget Institution «Russian research institution of hematology and transfusiology of Federal Biomedical Agency»

The review discussed some problems of autotransplant harvesting in patients with multiple myeloma (MM). The main mobilization regimens and their modifications ensured receipt of suboptimal of CD34+ cells number are described. The expansion of mobilization regimen's spectrum and finding of predictors which associated with autotransplant harvesting failures is the possibility to choose more effective regimen for individual MM patient.

Key words: multiple myeloma, mobilization, harvesting, autotransplant