

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### Факторы, связанные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у пациентов с множественной миеломой

*И.И. Кострома, А.А. Жернякова, Ж.В. Чубукина, Н.Ю. Семенова, И.М. Запreeва, С.А. Тиранова, 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

### Factors Associated with Efficient Harvesting and Engraftment of Auto-Transplants in Multiple Myeloma Patients

*II Kostroma, AA Zhernyakova, ZhV Chubukina, NYu Semenova, IM Zapreeva, SA Tiranova, SS Bessmeltsev, AV Chechetkin, SV Gritsaev*

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

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Успех трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) зависит от скорости приживления трансплантата, которая, в свою очередь, определяется количеством заготовленных и перелитых больному гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

**Цель.** Определить предикторы эффективности аутоТГСК у больных множественной миеломой (ММ) в условиях применения новых лекарственных средств на этапе индукции и мобилизации ГСК.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 75 больных ММ и его приживления при выполнении 112 аутоТГСК. Для заготовки аутотрансплантата использовался циклофосфамид и винорелбин в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) без дополнительного введения пликсасафора. В качестве режима кондиционирования назначался мелфалан в дозе 200 или 140 мг/м<sup>2</sup>, а также комбинация тиотепа с мелфаланом. Все больные в посттрансплантационный период получали подкожные инъекции Г-КСФ. Приживление трансплантата определяли по достижению абсолютного числа нейтрофилов  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и более, тромбоцитов —  $20 \times 10^9/\text{л}$  и более.

**Результаты.** Установлено, что предикторами большого количества клеток CD34<sup>+</sup> в аутотрансплантате являются одна предшествующая схема индукционной терапии ( $p = 0,0315$ ) и использование циклофосфамида в режиме мобилизации ( $p = 0,0001$ ). Сроки приживления трансплантата определяются порядковым номером аутоТГСК и количеством перелитых клеток CD34<sup>+</sup>. Укорочение сроков восстановления гемопоэза после второй аутоТГСК обусловлено значимым увеличением случаев с использованием схемы Mel140 ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Качество аутотрансплантата и сроки его приживления у больных ММ определяются преимущественно эффективностью индукционной терапии, а также интенсивностью режима мобилизации ГСК. В связи с этим выбор интенсивности индукционной терапии и режима мобилизации должен быть адаптирован к конкретному больному, прогностическому варианту ММ, вероятности ответа на стандартные индукционные схемы и числу планируемых аутоТГСК.

#### ABSTRACT

**Background.** The success of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) depends on the speed of transplant engraftment which in turn is affected by the count of harvested and infused hematopoietic stem cells (HSC).

**Aim.** To identify predictors of auto-HSCT efficacy in multiple myeloma (MM) patients under introduction of new drugs at the phase of HSC induction and mobilization.

**Materials & Methods.** The results of auto-transplant harvesting and engraftment were retrospectively analyzed in 75 MM patients during 112 auto-HSCTs. Auto-transplants were harvested using cyclophosphamide and vinorelbine combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) without plerixafor. Conditioning regimen included melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> or 140 mg/m<sup>2</sup>, and combination of thiothepa with melphalan. All patients received subcutaneous injections of G-CSF in post-transplantation period. Transplant engraftment was assessed according to absolute neutrophil count of  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ , and thrombocyte count of  $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ .

**Results.** It is established that the predictors of a high CD34<sup>+</sup> cell count in auto-transplant are a single previous induction regimen ( $p = 0.0315$ ) and administration of cyclophosphamide in mobilization regimen ( $p = 0.0001$ ). Transplant engraftment period is determined by auto-HSCT serial number and amount of infused CD34<sup>+</sup> cells. Hematopoiesis regeneration after the second auto-HSCT was accelerated by more frequent use of Mel140 ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** Auto-transplant quality and engraftment period in MM patients primarily depend on the efficacy of induction therapy and the intensity of HSC mobilization regimen. Therefore, induction therapy and mobilization regimen need to be tailored to an individual patient, MM prognostic variant, probability of response to standard induction regimens, and the number of planned auto-HSCTs.

**Ключевые слова:** множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, предикторы эффективности аутоТГСК, трансплантат, приживление.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT efficacy predictors, transplant, engraftment.

**Получено:** 14 мая 2018 г.

**Принято в печать:** 2 декабря 2018 г.

**Received:** May 14, 2018

**Accepted:** December 2, 2018

*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. Факторы, связанные с эффективной заготовкой и приживлением аутотрансплантата у пациентов с множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):32–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-32-36

*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. Factors Associated with Efficient Harvesting and Engraftment of Auto-Transplants in Multiple Myeloma Patients. Clinical oncohematology. 2019;12(1):32–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-32-36

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в совокупности с новыми лекарственными средствами, включаемыми в состав индукционных и посттрансплантационных схем, рассматривается как метод, позволяющий значительно улучшить общую и выживаемость без прогрессирования у больных множественной миеломой (ММ) [1–5]. Реализация клинической эффективности аутоТГСК возможна при соблюдении нескольких условий. Это, в частности, циторедуктивное действие режима кондиционирования, а также скорость и надежность приживления трансплантата. Длительный период постцитостатической цитопении сопряжен с присоединением инфекционных и геморрагических осложнений, увеличением объема заместительной и сопутствующей терапии, сроков пребывания больного на больничной койке и, как следствие, повышением стоимости лечения.

Сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период определяются свойствами трансплантата и состоянием клеточных структур гемопоэтической ниши [6–10]. Таким образом, следует признать, что принципиальным условием, минимизирующим риски, связанные с проведением аутоТГСК, является оценка факторов, которые могут оказать неблагоприятное воздействие, в частности, на количественные и качественные характеристики трансплантата, и попытка избежать или снизить их отрицательное влияние.

В литературе встречаются указания на большое число показателей, сопряженных с вероятностью гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костного мозга в периферическую кровь. Это возраст и масса тела пациента, вариант и активность заболевания, характер и объем предшествующей терапии, длительность интервала от начала лечения до проведения лейкоцитафереза, состав режима мобилизации, количество циркулирующих в периферической крови клеток CD34<sup>+</sup> [11–23].

Из факторов, которые влияют на сроки восстановления гемопоэза в посттрансплантационный период,

наиболее часто упоминается количество клеток CD34<sup>+</sup> в трансплантате [6–9]. Объем клеток CD34<sup>+</sup> коррелирует как со скоростью достижения нейтрофилами и тромбоцитами уровня, расцениваемого как критерий приживления трансплантата [6], так и с показателями периферической крови в более отдаленный срок [9].

Учитывая накопленный опыт мобилизации ГСК с помощью винорелбина, а также увеличение количества больных, которым аутоТГСК выполняется при отсутствии полного ответа, и больных, получавших леналидомид на индукционном этапе, мы инициировали ретроспективное исследование, цель которого заключается в определении предикторов эффективности аутоТГСК при ММ в условиях применения новых лекарственных средств. Для достижения поставленной цели были сформулированы две задачи: первая — выявить факторы, связанные с количеством клеток CD34<sup>+</sup> в аутотрансплантате; вторая — установить показатели, сопряженные со сроком приживления трансплантата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения первой задачи были проанализированы данные 75 больных с медианой возраста 56 лет (диапазон 26–67 лет).

В соответствии с иммунохимическим вариантом распределение было следующим: миелома G ( $n = 42$ ), миелома A ( $n = 21$ ), миелома Бенс-Джонса ( $n = 8$ ). Миелома D установлена у 1 больной, а несекретирующая — у 3. Данные последних 4 пациентов в анализ влияния варианта ММ на клеточность трансплантата не включены.

Одну и ≥ 2 линий терапии получили 64 (85,3 %) и 11 (14,7 %) больных соответственно.

Медиана числа схем терапии, назначаемых больным до заготовки ГСК, составила 2. Одну схему получало 37 (49,3 %) больных, остальным 38 (50,7 %) назначали 2 схемы комбинированной терапии и более. Леналидомид принимало 24 (32,0 %) больных.

Режим мобилизации состоял из внутривенного введения цитостатика и последующего назначения

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (у 1 больного с целью мобилизации ГСК использовался только Г-КСФ). Суточная доза Г-КСФ составляла 10 мкг/кг массы тела. В качестве мобилизующего препарата у 47 (62,7 %) больных применялся циклофосфамид в дозе 3 г/м<sup>2</sup> и у 27 (36 %) — винорелбин в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>. Ни в одном случае заготовки аутотрансплантата плериксафор не использовался.

Перед инициацией режима мобилизации были констатированы следующие варианты ответа: полный ответ (ПО) у 20 (26,7 %) больных, очень хороший частичный ответ (охЧО) — у 23 (30,7 %) и частичный ответ (ЧО) — у 32 (42,6 %).

Для решения второй задачи анализу были подвргнуты данные 72 больных, которым всего было выполнено 112 аутоТГСК: у 32 (44,4 %) — одиночная и у 40 (55,6 %) — двойная (2 трансплантации независимо от длительности межтрансплантационного интервала), включая тандемную (длительность межтрансплантационного интервала — до 6 мес.).

Статус болезни перед инициацией режима кондиционирования был следующим: ПО у 54 (48,2 %) больных, охЧО — у 18 (16,1 %) и ЧО — у 40 (35,7 %).

В качестве режима кондиционирования использовался мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> (Mel200) и 140 мг/м<sup>2</sup> (Mel140), а также комбинация тиотепы с мелфаланом (Thio/Mel140) у 72 (64,3 %), 37 (33,1 %) и 3 (2,7 %) больных соответственно. Для статистического анализа использовались данные больных, получавших монотерапию мелфаланом независимо от его дозы.

Медиана количества перелитых клеток CD34<sup>+</sup> составила 2,65 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела и находилась в диапазоне 0,77–10,45 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела.

Всем больным в посттрансплантационный период назначался Г-КСФ.

Сроком приживления трансплантата считали первый день, когда абсолютное число нейтрофилов достигало уровня 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и более и сохранялось в течение не менее 3 последующих дней без введения Г-КСФ, а также день, когда число тромбоцитов достигало уровня 20 × 10<sup>9</sup>/л и более, который сохранялся в течение 3 последующих дней без трансфузий тромбоконцентрата.

Обработка данных выполнялась с применением методов вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов заготовки аутотрансплантата установлена корреляция количества клеток CD34<sup>+</sup> с двумя показателями. Первый показатель — число схем, которые назначались в период, предшествовавший проведению аферезов: 1 vs ≥ 2 схем ( $r = -0,307$ ;  $p < 0,05$ ). Вторым — режим мобилизации: циклофосфамид vs винорелбин ( $r = 0,320$ ;  $p < 0,05$ ).

Возраст, иммунохимический вариант ММ, предшествующий прием леналидомида и вариант ответа на противоопухолевое лечение прогностического значения не имели.

Обнаруженные корреляции были обусловлены значимым различием клеточности трансплантатов в изучаемых группах. Так, медиана количества клеток

**Таблица 1.** Факторы, связанные с количеством заготовленных клеток CD34<sup>+</sup>

Показатель	Медиана (диапазон) клеток CD34 <sup>+</sup> , ×10 <sup>6</sup> /кг	<i>p</i>
Число схем предшествующей терапии (до заготовки трансплантата)		
1 схема, <i>n</i> = 37	8,31 (0,7–29,13)	0,0315
≥ 2 схем, <i>n</i> = 38	4,03 (0,5–23,29)	
Режим мобилизации		
Циклофосфамид + Г-КСФ, <i>n</i> = 47	8,1 (0,6–29,13)	0,0001
Винорелбин + Г-КСФ, <i>n</i> = 27	4,82 (0,5–8,82)	

CD34<sup>+</sup> была больше у больных, которые до аферезов получили курсы предшествующей терапии по одной схеме, представленной преимущественно триплетом VCD: 8,31 vs 4,03 × 10<sup>6</sup>/кг, когда использовались две схемы предшествующего лечения и более ( $p = 0,0315$ ). Медиана содержания клеток CD34<sup>+</sup> в трансплантате была больше при применении циклофосфамида по сравнению с винорелбином — 8,1 и 4,82 × 10<sup>6</sup>/кг соответственно ( $p = 0,0001$ ) (табл. 1).

Анализ сроков приживления трансплантата выявил корреляционную зависимость длительности периода восстановления кроветворения от порядкового номера аутоТГСК ( $r = -0,025$ ;  $p < 0,05$ ). Данная находка связана с тем, что при проведении повторной аутоТГСК значимо чаще использовался режим кондиционирования Mel140 — 53,2 vs 17,5 % случаев при выполнении первой аутоТГСК ( $p = 0,001$ ). Наблюдаемое при этом снижение миелоаблативного воздействия на костномозговое кроветворение способствовало уменьшению длительности периода агранулоцитоза (медиана) — 9 vs 10 дней при повторной и первой аутоТГСК соответственно ( $p = 0,001$ ).

Другим фактором, оказывающим непосредственное влияние на сроки восстановления абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов, является количество перелитых клеток CD34<sup>+</sup> ( $r = -0,296$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,412$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК рассматривается как обязательный элемент алгоритма программного лечения больных ММ, которым по соматическому статусу и сопутствующим заболеваниям может быть выполнена данная лечебная опция [1, 2]. Инфузия ранее заготовленных собственных ГСК больного позволяет снизить негативное влияние миелоаблативного режима кондиционирования, т. е. сократить длительность постцитостатической цитопении со всеми вытекающими последствиями. В связи с этим вполне закономерной представляется обнаруженная нами связь между сроком приживления трансплантата и объемом перелитых клеток CD34<sup>+</sup>. Данная информация позволяет сделать заключение о том, что при проведении лейкоцитафереза целесообразно стремиться к оптимальному, а не субоптимальному содержанию клеток CD34<sup>+</sup> в трансплантате, т. е. не менее 4–5 × 10<sup>6</sup>/кг на одну аутоТГСК. Несмотря на то что в литературе минимальное количество клеток CD34<sup>+</sup>, обеспечивающее

восстановление гемопоэза, варьирует в диапазоне  $1-4 \times 10^6/\text{кг}$ , необходимо учитывать, что на этапах замораживания и размораживания возможны потеря и повреждение значительного числа кроветворных клеток. Более того, как было продемонстрировано М. Sarmiento и соавт. [24], на сроки приживления трансплантата негативное влияние оказывает использование диметилсульфоксида в качестве криопротектора. Если вопрос о возможности хранения аутотрансплантата без криоконсервации на период до инфузии больному остается дискуссионным [24], то более активное использование плериксафора для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь представляется вполне оправданным [25].

Интерпретация факта влияния числа схем, назначаемых до мобилизации, на эффективность заготовки аутотрансплантата неоднозначна. Не исключено, что данный феномен обусловлен отсутствием выраженного повреждения ГСК и клеток гемопоэтической ниши вследствие высокой чувствительности миеломных клеток к бортезомибу, который в составе первой схемы получало 100 % больных, включенных в исследование. С другой стороны, можно предположить значение сниженной интенсивности индукционной терапии. Последнее заключение обосновано тем, что у более 70 % больных перед мобилизацией ГСК были констатированы охЧО и ЧО, а также тем обстоятельством, что только 32 % больных назначался леналидомид. Иными словами, не было интенсификации терапии в виде смены лечебных схем с целью обязательного достижения ПО. Таким образом, вполне оправданным представляется более раннее направление больных ММ в трансплантационные центры. Следует также отметить тот факт, что при изучении продукта афереза методом проточной цитометрии было установлено значимое снижение числа клеток  $\text{CD}38^+\text{CD}138^+\text{CD}56^+$  после размораживания. Данная находка дает основание усомниться в роли аутотрансплантата как возможной причины развития рецидивов в посттрансплантационный период (неопубликованные данные Ж.В. Чубукиной).

Приоритет мобилизационного эффекта циклофосфамида по сравнению с винорелбином был уже описан нами ранее [26, 27] и объясняется его выраженным миелотоксическим действием. Это дает основание рассматривать винорелбин как препарат выбора для больных старшего возраста без длительной предшествующей терапии леналидомидом, которым планируется выполнение одиночной аутоТГСК. Вместе с тем сокращение длительности периода мобилизации ГСК, возможность прогнозирования сроков проведения первого сеанса цитафереза в совокупности с низкой токсичностью делают винорелбин привлекательной опцией и для молодых больных ММ, особенно в комбинации с плериксафором.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что качество аутотрансплантата и, соответственно, сроки восстановления гемопоэза у больных ММ после аутоТГСК во многом определяются

эффективностью терапии в предтрансплантационный период. Таким образом, можно констатировать, что планирование аутоТГСК должно осуществляться в рамках определения тактики лечения конкретного больного уже на этапе диагностики ММ. Корректный выбор индукционной схемы, способствующий достижению ответа в максимально короткие сроки, является принципиальным условием для последующей заготовки качественного аутотрансплантата. Другое условие — выбор интенсивности режима мобилизации ГСК, который должен быть адаптирован к характеру предшествующей терапии, возрасту больного, интенсивности режима кондиционирования и числу предполагаемых аутоТГСК. Вместе с тем необходимо отметить, что значительный диапазон показателей в проанализированных группах служит основанием для продолжения поиска новых факторов, которые можно было бы не только использовать в качестве предикторов неудач при выполнении аутоТГСК, но и обосновывать выбор наиболее эффективного режима мобилизации ГСК у каждого конкретного больного.

## 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, Н.Ю. Семенова, И.М. Запорева, С.А. Тиранова.

**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. Четчин, С.В. Грицаев.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.  
[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 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 LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on 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. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;348(19):1875–83. doi: 10.1056/NEJMoa022340.
4. Palumbo A, Gay F, Spencer A, et al. A phase III study of ASCT vs cyclophosphamide lenalidomide dexamethasone and lenalidomide prednisone maintenance vs lenalidomide alone in newly diagnosed myeloma patients. Blood. 2013;122(21):763, abstract.

5. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):343–50. doi: 10.1001/jama-oncol.2017.4600.
6. Sola C, Maroto P, Salazar R, et al. Bone Marrow Transplantation: prognostic factors of peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide and filgrastim (r-metHuG-CSF): the CD34+ cell dose positively affects the time to hematopoietic recovery and supportive requirements after high-dose chemotherapy. *Hematology.* 1999;4(3):195–209. doi: 10.1080/10245332.1999.11746443.
7. Duggan PR, Guo D, Luider J, et al. Predictive factors for long term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(12):1299–304. doi: 10.1038/sj.bmt.1702708.
8. Wallington-Beddoe CT, Gottlieb DJ, Garvin F, et al. Failure to achieve a threshold dose of CD34+CD110+ progenitor cells in the graft predicts delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(11):1386–93. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.018.
9. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, et al. Transplanted CD34+ cell dose is 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.
10. Asfour I, Afify H, Elkourashy S, et al. CXCR4 (CD184) expression on stem cell harvest and CD34+ cells post-transplant. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(2):63–9. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.01.002.
11. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В. и др. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоГГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197.
- [Kostroma II, Zhernyakova AA, Chubukina ZhV, et al. Hematopoietic Stem Cell Collection in Multiple Myeloma Patients: Influence of the Lenalidomide-Based Therapy and Mobilization Regimen Prior to Auto-HSCT. *Clinical oncohematology.* 2018;11(2):192–7. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197. (In Russ)]
12. Stewart DA, Guo D, Morris D, et al. Superior autologous blood stem cell mobilization from dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin plus G-CSF than from less intensive chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(2):111–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1701536.
13. Corso A, Caberlon S, Pagnucco G, et al. Blood stem cell collections in multiple myeloma: definition of a scoring system. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(3):283–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1702514.
14. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol.* 2003;120(3):413–23. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04107.x.
15. 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.
16. Lee JL, Kim SB, Lee GW, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells: analysis of factors predicting the yields. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(1):29–37. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00097-1.
17. 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.
18. 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.
19. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(23):5720–6. doi: 10.1182/blood-2008-08-174946.
20. 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.
21. Ruiz-Delgado GJ, Lopez-Otero A, Hernandez-Arizpe A, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers in multiple myeloma: a single institution experience. *Medit J Hemat Infect Dis.* 2010;2(2):e2010016. doi: 10.4084/MJHID.2010.016.
22. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):865–72. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
23. Silvennoinen R, Anttila P, Saily M, et al. A randomized phase II study of stem cell mobilization with cyclophosphamide + G-CSF or G-CSF alone after lenalidomide-based induction in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(3):372–6. doi: 10.1038/bmt.2015.236.
24. Sarmiento M, Ramirez P, Parody R, et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(8):960–6. doi: 10.1038/s41409-018-0117-5.
25. Кучер М.А., Моталкина М.С., Климова О.У. и др. Плериксафор у пациентов со сниженной мобилизационной способностью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология.* 2016;9(2):155–61. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161.
- [Kucher MA, Motalkina MS, Klimova OU, et al. Plerixafor in Patients with Decreased Mobilizing Ability of Autologous Hematopoietic Stem Cells. *Clinical oncohematology.* 2016;9(2):155–61. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161. (In Russ)]
26. Грицаев С.В., Кострома И.И., Чубукина Ж.В. и др. Сравнительная эффективность винорелбина и циклофосфана в режиме мобилизации для заготовки аутотрансплантата. *Medline.ru.* 2017;18:409–24.
- [Gritsaev SV, Kostroma II, Chubukina ZhV, et al. Comparative efficacy of vinorelbine and cyclophosphamide in mobilization regimen for auto-transplant harvesting. *Medline.ru.* 2017;18:409–24. (In Russ)]
27. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Кострома И.И. и др. Первый опыт мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь винорелбином у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2017;62(4):30–5.
- [Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Kostroma II, et al. The first attempt to use vinorelbine for mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood in patients with lymphoproliferative disorders. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii.* 2017;62(4):30–5. (In Russ)]