

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

С.В. Грицаев, А.А. Кузьева, С.С. Бессмельцев

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

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются отдельные вопросы режимов мобилизации и режимов кондиционирования, а также проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных с множественной миеломой. Цель — определить на этой основе новые научные направления по повышению эффективности аутоТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режим мобилизации, режим кондиционирования.

Получено: 13 июля 2016 г.

Принято в печать: 12 ноября 2016 г.

Для переписки: Сергей Васильевич Грицаев, д-р мед. наук, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-58-57; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

Для цитирования: Грицаев С.В., Кузьева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):7–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12

Certain Aspects of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma

SV Gritsaev, AA Kuzyaeva, SS Bessmel'tsev

Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

ABSTRACT

The review dwells on certain problems of mobilization and conditioning regimens, as well as autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with multiple myeloma. The aim of the review is to determine new approaches to improve the effectiveness of the auto-HSCT.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, mobilization regimen, conditioning regimen.

Received: July 13, 2016

Accepted: November 12, 2016

For correspondence: Sergei Vasil'evich Gritsaev, DSci, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel: +7(812)717-58-57; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

For citation: Gritsaev SV, Kuzyaeva AA, Bessmel'tsev SS. Certain Aspects of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2017;10(1):7–12 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12

Одним из методов лечения больных множественной миеломой (ММ) является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [1–3]. Выполнение аутоТГСК позволяет существенно уменьшить объем клеток патологического клона, повысить качество ответа, снизить вероятность рецидива и, как следствие, улучшить показатели беспродвинутой и, нередко, общей выживаемости [4, 5]. Важно подчеркнуть, что несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств (ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител), аутоТГСК не утратила

свое принципиальное место в лечении больных ММ [1–3]. Напротив, назначение таргетных препаратов во многих случаях рассматривается как подготовка («bridge-therapy») к планируемой аутоТГСК.

В отличие от трансплантации аллогенных (донорских) гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проведение аутоТГСК не предполагает развития крайне неблагоприятных осложнений, включая реакцию «трансплантат против хозяина». Это, тем не менее, не снижает жестких требований, предъявляемых к отдельным этапам, соблюдение которых обеспечивает быстрое и надежное приживление трансплантата

после миелоаблативного воздействия на костный мозг.

Выполнение аутоТГСК включает несколько этапов:

- заготовка ГСК после их мобилизации из костного мозга в периферическую кровь, которая в настоящее время рассматривается как основной источник получения ГСК;
- криоконсервирование и хранение клеточной взвеси;
- предтрансплантационная подготовка с введением цитостатических препаратов (режим кондиционирования);
- размораживание и инфузия клеточной взвеси ГСК;
- посттрансплантационный период.

Каждый этап преследует конкретную цель. В частности, при мобилизации объем заготавливаемых ГСК должен быть достаточным для выполнения одной или двух аутоТГСК (в зависимости от поставленной задачи), т. е. не менее $2-4 \times 10^6$ клеток CD34⁺/кг массы тела пациента [6]. Другие требования: минимальная токсичность режима мобилизации и прогнозируемость сроков заготовки. При их выполнении отпадает необходимость в госпитализации, что существенно снижает стоимость лечения. Важным условием предтрансплантационной подготовки служит возможность манипуляции интенсивностью цитостатического воздействия. Это обусловлено, с одной стороны, расширением возрастных границ при планировании аутоТГСК, а с другой — необходимостью преодоления резистентности миеломных клеток к противоопухолевым препаратам, например, в случае недостаточной эффективности первой аутоТГСК или при рецидиве заболевания [7, 8]. Во многих случаях интенсивный режим кондиционирования применяется и при первой аутоТГСК, т. к. возможность выполнения повторной трансплантации всем больным представляется сомнительной.

Цель данного обзора, в котором проанализированы отдельные аспекты режимов мобилизации и кондиционирования, — определить перспективные направления по повышению эффективности аутоТГСК у больных ММ.

Оптимальных режимов мобилизации, адаптированных к клинико-гематологическим показателям больных и биологическим характеристикам болезни, в настоящее время нет. Объективным следствием данного факта служат неудачные мобилизации, частота которых варьирует от 5 до 40 % [9–14]. Причина в том, что эффективность мобилизации ГСК в периферическую кровь, так же как и заготовки аутоТГСК в целом, являются интегральными показателями, которые отражают статус больного, фазу болезни и методы заготовки, принятые в каждом отдельном центре. К этим показателям относятся возраст больного, клеточность костного мозга, сопутствующие заболевания, степень поражения костного мозга, состав и объем специфической терапии, состояние клеток гемопоэтической ниши, вариант режима мобилизации, сроки заготовки ГСК, модель сепаратора клеток крови [15, 16].

Наибольшее распространение в качестве режима мобилизации получили подкожные инъекции гра-

нулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и внутривенные инфузии циклофосфида, назначаемые в виде монотерапии или в комбинации друг с другом.

Введение Г-КСФ по 10 мкг/кг/сут в двух равных инъекциях обеспечивает заготовку субоптимального количества клеток CD34⁺, соответствующего требованиям, предъявляемым к трансплантату для выполнения одиночной аутоТГСК [17–19]. Привлекательная черта данного режима — редкие эпизоды гематологической токсичности, фебрильной нейтропении и госпитализаций [20]. Вместе с тем высокая частота неудачных мобилизаций, особенно при планировании двойной аутоТГСК, и необходимость преодоления негативного влияния на костномозговое кроветворение ранее назначаемых алкилирующих и/или иммуномодулирующих препаратов обосновывают целесообразность модификации режима мобилизации посредством включения в ее состав цитостатических препаратов и/или плериксафора [21–23]. Использование плериксафора подробно описано в отечественных публикациях [24, 25].

Эффект мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь при сочетанном назначении цитостатических средств и Г-КСФ опосредован нарушением взаимодействия молекул адгезии VCAM-1 и CXCR4 с их лигандами и экспрессии SDF-1 [26–28]. Дополнительным фактором служит стимуляция кроветворения вследствие постцитостатической аплазии костного мозга.

Комбинированный режим мобилизации не только повышает вероятность достижения целевого уровня клеток CD34⁺ в периферической крови, но и существенно изменяет качественный состав заготавливаемой взвеси. Так, С. Cesana и соавт. [29] установили, что содержание гранулоцитарных колониобразующих клеток и клеток-предшественниц долгосрочных культур (long-term culture initiating-cells) было значимо выше в случае применения комбинации циклофосфида с Г-КСФ по сравнению с монотерапией Г-КСФ. Более того, различие обнаружено и после введения разных видов Г-КСФ [30, 31]. Предполагается, что в основе данного биологического феномена лежит различие механизмов воздействия на клетки костного мозга и межклеточные взаимодействия. В то же время отсутствие улучшения показателей бессобытийной и общей выживаемости при включении циклофосфида в режим предтрансплантационной подготовки свидетельствует о том, что препарат не оказывает «санирующего» воздействия на костномозговое кроветворение [18, 20, 32, 33].

Циклофосфамид в режиме мобилизации назначается в дозе 1–7 г/м². Наиболее привлекательными представляются промежуточные дозы 3–4 г/м², эффективность которых выше низких, а токсичность ниже высоких доз [34–36]. Вместе с тем включение циклофосфида не всегда гарантирует успешную мобилизацию. Неудачная (< 2×10^6 клеток CD34⁺/кг) и субоптимальная ($2-5 \times 10^6$ клеток CD34⁺/кг) заготовки аутоТГСК связаны с возрастом 60 лет и старше, предшествующим назначением леналидомида, развитием гематологической токсичности в период индукции [9, 13, 14]. В то же время применение

промежуточных доз снижает частоту неудачных заготовок у больных, получавших иммуномодуляторы [34, 37, 38]. Так, M. Hamadani и соавт. [34] обнаружили, что у больных ММ, получавших леналидомид, частота неудач была выше при использовании малых доз циклофосамида: 20 vs 0 % при использовании промежуточных доз препарата. Более того, включение в режим мобилизации промежуточных доз циклофосамида сопровождалось не только повышением уровня клеток CD34⁺ в аутооттрансплантате, но и укорочением длительности постцитостатической цитопении, улучшением показателей беспрогрессивной и общей выживаемости [34, 38].

Наряду с несомненным улучшением качества аутооттрансплантата существует и целый ряд отрицательных эффектов, связанных с назначением циклофосамида в высоких дозах. Это невозможность прогнозировать оптимальные сроки заготовки, необходимость госпитализации из-за риска возникновения токсических осложнений, осуществление клиничко-лабораторного мониторинга, проведение гидратации и введение урпротекторов. Не исключен и мутагенный эффект с развитием вторичного миелодиспластического синдрома через несколько лет после аутоТГСК.

В качестве возможной альтернативы рассматривается винорелбин — полусинтетический винкаалкалоид, применяемый для лечения больных с солидными опухолями и ММ [39–42]. Привлекательной чертой винорелбина считается отсутствие необходимости пребывания больного в стационаре, проведения гидратации, назначения противорвотных средств и урпротекторов, а также крайняя редкость развития эпизодов фебрильной нейтропении. Важным фактором является предсказуемость сроков максимальной мобилизации клеток CD34⁺ в периферическую кровь.

M.J. Bargetzi и соавт. [42] одни из первых описали опыт применения винорелбина для мобилизации ГСК у больных ММ высокого риска. Винорелбин назначался внутривенно по 35 мг/м² в течение 5–10 мин. Введение Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг, разделенной на утреннюю и вечернюю инъекции, начинали с 4-го дня и продолжали до окончания аферезов. Аферезы инициировали при уровне клеток CD34⁺ в периферической крови более 20 × 10⁶/л. Следует особо подчеркнуть, что данный уровень был достигнут у всех больных на 8-й день. Было заготовлено 6,2–36 × 10⁶ клеток CD34⁺/кг (медиана 11,1 × 10⁶/кг), что превышало целевой уровень более 4 × 10⁶ клеток CD34⁺/кг. Приживление аутооттрансплантата после кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м² наступило у всех больных. Абсолютное число нейтрофилов более 0,5 × 10⁹/л и уровень тромбоцитов более 20 × 10⁹/л были зафиксированы на 11-й (диапазон 10–15-й день) и 12-й (диапазон 10–15-й день) дни соответственно. Эффективность винорелбина была сопоставима с результатами заготовки после введения циклофосамида 4 г/м², но число введений Г-КСФ было существенно ниже.

Безопасность, эффективность и предсказуемость сроков заготовки аутооттрансплантата после винорелбина и Г-КСФ были подтверждены данными 223 больных ММ: у 99 % удалось выполнить лейкоци-

таферез, у 95 % — начать процедуру на 8-й день и у 77 % — провести 1 сеанс афереза. В многофакторном анализе было установлено, что низкая клеточность аутооттрансплантата сопряжена с предшествующим назначением леналидомида и возрастом больного. Наиболее частым осложнением режима мобилизации была оссалгия (45 %), в качестве причины которой рассматривается Г-КСФ. Назначение винорелбина было связано с дискомфортом в животе (13 %), гриппоподобным синдромом (4 %), жжением в стопах и кистях (1 %), тромбозами глубоких вен нижних конечностей (1 %) и флебитом (1 %). Осложнения, связанные с введением винорелбина, послужили причиной госпитализации 2 больных: фебрильная нейтропения и почечная недостаточность у одного из них и боль в животе, запор — у другого [39].

Сопоставимая эффективность циклофосамида и винорелбина делает обоснованной целесообразность их комбинации для заготовки аутооттрансплантата у больных с плохим прогнозом ММ. Так, M. Annunziata и соавт. [41] в 1-й день мобилизации вводили винорелбин 25 мг/м², во 2-й — циклофосамид 1,5 г/м². Месна не назначалась. С 4-го дня начинали подкожные инъекции Г-КСФ по 5 мкг/кг 2 раза в сутки. При сравнении результатов с данными контрольной группы, в которой использовался только циклофосамид 4 г/м², значимых различий по количеству дней введения Г-КСФ, частоте успешных мобилизаций, объему заготовленных клеток CD34⁺ и числу аферезов не выявлено. Вместе с тем монотерапия циклофосамидом сопровождалась большим числом осложнений по сравнению с комбинированным режимом: лихорадка наблюдалась у 44 и 0 % больных соответственно ($p < 0,001$), а частота госпитализаций из-за фебрильной нейтропении составила 19 и 0 % соответственно. В настоящее время рассматривается целесообразность дополнительного назначения плериксафора в случае недостаточного количества заготавливаемых клеток CD34⁺ [43].

Несмотря на обнадеживающие результаты, ретроспективный характер проведенных исследований не позволяет окончательно определить роль винорелбина при заготовке аутооттрансплантата. Нерешенным остается вопрос о связи эффективности винорелбина с видом и интенсивностью индукционной терапии. Не уточнена зависимость мобилизующей способности винорелбина от активности ММ. Не изучена способность винорелбина редуцировать объем патологического плазмоклеточного клона. Недостаточно число наблюдений для оценки возможности включения винорелбина в состав комбинированных режимов мобилизации.

При анализе оптимального режима кондиционирования при выполнении аутоТГСК больным ММ необходимо отметить, что в качестве «золотого» стандарта у пациентов моложе 60 лет рассматривается мелфалан в дозе 200 мг/м² (Mel200) [44–46].

Основанием послужили результаты многоцентрового рандомизированного исследования по сравнению эффективности режима Mel200 и режима, включающего введение мелфалана 140 мг/м² (Mel140) в комбинации с тотальным облучением тела в дозе 8 Гр [44]. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной ММ. Несмотря на сопоставимость

групп по частоте ответа, переносимость терапии и общая выживаемость были значимо лучше при монотерапии мелфаланом в высоких дозах. В последующем A. Palumbo и соавт. [45] в рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность режимов кондиционирования Mel200 и Mel100 (100 мг/м²) у больных с впервые диагностированной ММ. Показатели медианы выживаемости без прогрессирования были лучше при более высокой дозе мелфалана — 31,4 и 26,2 мес. соответственно ($p = 0,01$).

Дальнейшая эскалация дозы мелфалана не практикуется. Максимальная переносимая доза препарата составляет 280 мг/м² [47]. Однако ее применение требует назначения протекторов, например амифостина для предупреждения органотоксического воздействия. В противном случае уже при дозе 220 мг/м² у большинства больных развивается мукозит IV степени, увеличивается период приживания тромбоцитов, фиксируются аритмии [48].

В связи с этим более привлекательным представляется усиление циторедуктивного эффекта режима кондиционирования посредством включения дополнительных лекарственных средств, в частности бусульфана, бортезомиба, бендамустина, тиотепы.

В обзоре, посвященном эффективности бусульфана в предтрансплантационный период, D. Reese и соавт. [49] обобщили результаты 38 публикаций, содержащих данные о 1990 больных. Бусульфан назначался в режиме монотерапии или в комбинации с циклофосфамидом (BuCy), мелфаланом (BuMel), мелфаланом и идарубицином (Ida-Bu-Mel), мелфаланом и циклофосфамидом (Bu-Cy-Mel), мелфаланом и тиотепой (Bu-Mel-Thiotepa), циклофосфамидом и этопозидом (Bu-Cy-Etoposide), а также с циклофосфамидом и тотальным облучением тела (Bu-Cy-TBI). Наиболее часто используемой была схема BuMel. Значимое улучшение беспрогрессивной и общей выживаемости при приемлемом профиле токсичности позволило авторам рассматривать режим BuMel как схему выбора из содержащих бусульфан программ. Предполагается, что эффективность режима опосредована способностью бусульфана оказывать цитостатическое действие на миеломные клетки и повреждать взаимодействие клональных клеток с клетками гемопоэтической ниши.

Включение бортезомиба в предтрансплантационную подготовку рассматривается как способ преодоления лекарственной резистентности и повышения чувствительности миеломных клеток к мелфалану без кумулятивной токсичности.

В клиническом исследовании II фазы M. Roussel и соавт. [50] изучили эффективность режима кондиционирования Vor-HDM, включавшего четыре инъекции бортезомиба по 1 мг/м². После выполнения аутоТГСК у 70 % больных был констатирован очень хороший частичный или полный ответ, последний составил 32 %. Случаев смерти из-за токсических осложнений и повышения гематологической токсичности не зафиксировано. Нейропатия III–IV степени была констатирована только в 1 наблюдении. При сравнении с результатами режима Mel200 частота полных ответов была выше — 11 и 35 % соответственно ($p = 0,001$). T. Nishihori и соавт. [51] в клиническом исследовании

I–II фазы использовали бортезомиб в комбинации с мелфаланом у пациентов с первично-резистентной ММ (после повторной аутоТГСК частичный ответ не достигнут). Мелфалан 100 мг/м² вводили на –4-й и –3-й дни, инфузия бортезомиба осуществлялась сразу после второй дозы мелфалана. Доза бортезомиба была 0,7, 1,0 или 1,3 мг/м². Частота общего и полного ответов составила 84 и 36 % соответственно. При медиане наблюдения 48 мес. показатели медианы беспрогрессивной и общей выживаемости достигли 15 и 35 мес. соответственно. Улучшение результатов аутоТГСК авторы объясняют модификацией сигнального пути FA/BRCA, принимающего участие в восстановлении поврежденной ДНК. В то же время W. Huang и соавт. [52] не удалось выявить улучшения качества ответа и выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной ММ по сравнению со стандартным режимом кондиционирования. Не исключено, что у больных ММ *de novo* с полным или очень хорошим частичным ответом нет необходимости интенсифицировать режим кондиционирования.

Другие препараты, включение которых в состав режима кондиционирования может повысить эффективность лечения, — это бендамустин и тиотепа.

Добавление бендамустина в дозе 30–225 мг/м² к режиму Mel200 не позволило выявить максимальную переносимую дозу [53]. Эффективность бендамустина была оценена в клиническом исследовании II фазы, по условиям которого перед первой аутоТГСК больные получали схему Mel200, а перед второй — BENDA-Mel. В последнем случае бендамустин назначался по 100 мг/м² в –3-й и –2-й дни, а мелфалан 140 мг/м² в –1-й день. Консолидирующую и поддерживающую терапию не проводили. Токсичность комбинированного режима была умеренной. Результатом модификации режима кондиционирования было значимое повышение частоты общего (полный + очень хороший частичный) ответа: 62,5 % после индукционных курсов, 81,2 % после первой аутоТГСК и 90,5 % после повторной аутоТГСК ($p = 0,031$). При наблюдении за больными в течение 9–32 мес. медиана общей и выживаемости без прогрессирования не достигнута [54]. Другой способ применения бендамустина — это включение препарата в схему BEAM вместо BCNU [55]. Такой подход оправдывается высокой токсичностью схемы BEAM, назначение которой не всегда сопровождается повышением эффективности по сравнению с высокодозным мелфаланом [56].

Использование тиотепы дополнительно к мелфалану и этопозиду обосновано чувствительностью миеломных клеток к данным препаратам, а также синергизмом действия и безопасностью. Данная схема предполагает введение этопозиды по 200 мг/м² с –6-го по –4-й день, тиотепы по 60 мг/м² с –5-го по –3-й день и мелфалана по 60 мг/м² с –4-го по –2-й день. При ретроспективном сравнительном анализе со схемой Mel200 отмечается усиление токсичности с увеличением количества дней фебрильной нейтропении (8,5 vs 3,5; $p < 0,001$) и назначения полного парентерального питания (5 vs 0; $p < 0,001$). Ужесточение режима кондиционирования сопровождалось значимым улучшением клинических показателей: медиана общей выживаемости не была достигнута при трехкомпонентной терапии и составила

59 мес. при режиме Mel200. Более продолжительным был и период до прогрессии — 44 и 17 мес. соответственно. При этом следует отметить молодой возраст больных, включенных в группу комбинированного режима [57]. Обнадёживающими представляются результаты включения тиотепы в режим кондиционирования при повторной аутоТГСК. Так, М. Musso и соавт. [58] использовали режим Mel200 перед первой аутоТГСК и ТНЮ/Mel — перед второй. Комбинированный режим включал тиотепу 275 мг/м² на -5-й день и мелфалан 140 мг/м² на -2-й день. Следствием интенсификации было увеличение частоты полных ремиссий с 35,9 % после первой аутоТГСК до 43,8 % после второй аутоТГСК и общего ответа с 75 до 86 % соответственно ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 18,1 мес., в течение которого больные не получали консолидирующей и поддерживающей терапии, медиана беспрогрессивной и общей выживаемости не была достигнута.

Совокупность данных литературы дает основание рассматривать интенсификацию режима кондиционирования как перспективный метод повышения эффективности аутоТГСК у больных ММ, прежде всего, молодого возраста и/или с минимальными сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем не разработан алгоритм модификации режима кондиционирования. Не определены критерии, обосновывающие целесообразность интенсификации режима. Не отработаны факторы, связанные с эффективностью отдельных препаратов, вводимых в базовый режим кондиционирования.

С целью дальнейшего повышения эффективности аутоТГСК у больных ММ в гематологической клинике ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ выбраны следующие два направления: 1) изучение мобилизующей активности и токсичности винорелбина у больных ММ. Особое внимание при этом будет уделяться оценке терапевтического потенциала препарата у больных с предшествующим лечением иммуномодуляторами и частоте нейропатических осложнений при назначении ингибиторов протеасом; 2) изучение эффективности и токсичности комбинированных режимов кондиционирования у больных, у которых ко времени проведения повторной аутоТГСК не удалось достичь очень хорошего частичного или полного ответа. Сюда же будут включены и пациенты с рецидивом или резистентной ММ. В качестве дополнительного цитостатического препарата, включаемого в состав режима кондиционирования, выбрана тиотепа. Авторы надеются, что указанные подходы позволят оптимизировать проведение аутоТГСК и, в конечном итоге, улучшить прогноз у больных ММ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.
[Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: MK Publ.; 2016. 504 p. (In Russ)]
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2014;1(Приложение № 3):1–24.
[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;1(Suppl 3):1–24. (In Russ)]
3. Reece DE. Management of multiple myeloma: The changing landscape. Blood Rev. 2007;21(6):301–14. doi: 10.1016/j.blre.2007.07.001.
4. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25(17):2434–41. doi: 10.1200/jco.2006.10.2509.
5. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349(26):2495–502. doi: 10.1056/nejmoa032290.
6. Allan DS, Keeney M, Howson-Jan K, et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;29(12):967–72. doi: 10.1038/sj.bmt.1703575.
7. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(5):760–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.004.
8. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(14):874–85. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70245-1.
9. 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;6:64. doi: 10.1186/s13287-015-0033-1.
10. 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;47(3):342–51. doi: 10.1038/bmt.2011.82.
11. To LB, Levesque JP, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. Blood. 2011;118(17):4530–40. doi: 10.1182/blood-2011-06-318220.
12. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. Br J Haematol. 2010;150(6):647–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x.
13. 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.
14. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients (letter). Leukemia. 2008;22(60):1280–1. doi: 10.1038/sj.leu.2405035.
15. Giralt 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;20(3):295–308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
16. Duong HK, Savani BN, Copelan E, 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. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.
17. Sung AD, Grima DT, Bernard LM, et al. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. Bone Marrow Transplant. 2013;48(11):1444–9. doi: 10.1038/bmt.2013.80.
18. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for

transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(8):619–25. doi: 10.1038/bmt.2008.369.

19. Arora M, Burns LJ, Barker JN, et al. Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(6):395–404. doi: 10.1016/s1083-8791(04)00068-0.

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

21. 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.

22. Costa LJ, Miller AN, Alexander ET, et al. Growth factor and patient-adapted use of plerixafor is superior to CY and growth factor for autologous hematopoietic stem cells mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):523–8. doi: 10.1038/bmt.2010.170.

23. DiPersio J, 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.

24. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):371–9.

[Pokrovskaya OS. Mechanism of action and clinical activity of CXCR4 antagonist Plerixafor in stem cell mobilization. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(4):371–9. (In Russ)]

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: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-61.

[Kucher MA, Motalkina MS, Klimova OU, et al. Plerixafor in Patients with Decreased Mobilizing Ability of Autologous Hematopoietic Stem Cells. *Clinical oncology.* 2016;9(2):155–61. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-61. (In Russ)]

26. Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood.* 2001;98(5):1289–97. doi: 10.1182/blood.V98.5.1289.

27. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest.* 2003;111(2):187–96. doi: 10.1172/jci15994.

28. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and upregulating CXCR4. *Nat Immunol.* 2002;3(7):687–94. doi: 10.1038/ni813.

29. Cesana C, Carlo-Stella C, Regazzi E, et al. CD34+ cells mobilized by cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) are functionally different from CD34+ cells mobilized by G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(6):561–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1701133.

30. Bruns I, Steidl U, Fischer JC, et al. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells with different stem and progenitor subsets and distinct functional properties in comparison with unconjugated granulocyte colony-stimulating factor. *Haematologica.* 2008;93(3):347–55. doi: 10.3324/haematol.12081.

31. Kim MG, Han N, Lee EK, Kim T. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(4):523–30. doi: 10.1038/bmt.2014.297.

32. Tuchman SA, Bacon WA, Huang LW, et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2015;30(3):176–82. doi: 10.1002/jca.21360.

33. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, 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. doi: 10.3816/clm.2006.n.014.

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

35. Hiwase DK, Bollard G, Hiwase S. Intermediate-dose CY and G-CSF more efficiently mobilize adequate numbers of PBSC for tandem autologous PBSC transplantation compared with low-dose CY in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy.* 2007;9(6):539–47. doi: 10.1080/14653240701452800.

36. Jantunen E, Putkonen M, Nousiainen T, Low-dose or intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor for progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(5):347–51. doi: 10.1038/sj.bmt.1703840.

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

38. Brioli A, Perrone G, Patriarca F, et al. Successful mobilization of PBSCs predicts favorable outcomes in multiple myeloma patients treated with novel agents and autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(5):673–8. doi: 10.1038/bmt.2014.322.

39. Samaras P, Pfrommer S, Seifert B, et al. Efficacy of vinorelbine plus granulocyte colony-stimulation factor for CD34+ hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):74–80. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.020.

40. Heizmann M, O'Meara AC, Moosmann PR, et al. Efficient mobilization of PBSC with vinorelbine/G-CSF in patients with malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(2):75–9. doi: 10.1038/bmt.2008.434.

41. Annunziata M, Celentano M, Pocali B, et al. Vinorelbine plus intermediate dose cyclophosphamide is an effective and safe regimen for the mobilization of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2006;85(6):394–9. doi: 10.1007/s00277-005-0058-0.

42. Bargetzi MJ, Passweg J, Baertschi E, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(2):99–103. doi: 10.1038/sj.bmt.1703787.

43. Schmid A, Friess D, Taleghani BM, et al. Role of plerixafor in autologous stem cell mobilization with vinorelbine chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor in patients with myeloma: a phase II study (PAV-trial). *Leuk Lymphoma.* 2015;56(3):608–14. doi: 10.3109/10428194.2014.927454.

44. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99(3):731–5. doi: 10.1182/blood.V99.3.731.

45. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010;115(10):1873–9. doi: 10.1182/blood-2010-08-301085.

46. Giralt S. 200mg/m² melphalan – the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev.* 2010;7(9):490–1. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.104.

47. Philips GL, Meisenberg BR, Reece DE, et al. Activity of single-agent melphalan 20 to 300 mg/m² with amifostine cytoprotection and autologous hematopoietic stem cell support in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(8):781–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704424.

48. Moreau P, Milpied N, Mahe B. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(10):1003–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1701763.

49. Reece D, Song K., Leblanc R., et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *Oncologist.* 2013;18:611–8. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0384.

50. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib ad high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood.* 2010;115(1):32–7. doi: 10.1182/blood-2009-06-229658.

51. Nishihori T, Alekshun TJ, Shain K, et al. Bortezomib salvage followed by a phase I/II study of bortezomib plus high-dose melphalan and tandem autologous transplantation for patients with primary resistant myeloma. *Br J Haematol.* 2012;157(5):553–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09099.x.

52. Huang W, Li J, Li H, et al. High-dose melphalan with bortezomib as conditioning regimen for autologous stem cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma who exhibited at least very good partial response to bortezomib-based induction therapy. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(12):2507–10. doi: 10.3109/10428194.2012.685735.

53. Mark TM, Reid W, Niesvizky R, et al. A phase 1 study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):831–7. doi: 10.3109/10428194.2012.685735.

54. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1197–203. doi: 10.1038/bmt.2016.94.

55. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011;118(12):3419–25. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.

56. Veeraputhiran M, Jain T, Deol A, et al. BEAM conditioning regimen has higher toxicity compared with high-dose melphalan for salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Lymph Myeloma Leuk.* 2015;15(9):531–5. doi: 10.1016/j.clml.2015.05.008.

57. Abu Zaid B, Abdul-Hai A, Grotto I, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2480–4. doi: 10.3109/10428194.2013.782608.

58. Musso M, Messina G, Marcacci G, et al. High-dose melphalan plus thiotepa as conditioning regimen before second autologous stem cell transplantation for “de novo” multiple myeloma patients: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1932–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.06.011.