

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ВСЕМ ЛИ УДАЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК?

Федык О.В.*, Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н.,
 Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

УДК: 616-089.843-006.441/448:615.28
 DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.23.56.014

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. В исследование включено 103 пациента. Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) была проведена 91 пациенту, химиотерапии в комбинации с КСФ – 12 пациентам. Плериксафор использовался у 16 больных. Всем пациентам в день предполагаемого цитафареза исследовали концентрацию CD 34+ периферической крови. Цитафарез начинали, если концентрация CD 34+ превышала $0,01 \times 10^6$ клеток/мл.

У 22% больных злокачественными лимфомами с показаниями для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК не удается получить достаточное для трансплантации количество CD 34+. Возможным прогностическим фактором неудачной мобилизации является мужской пол пациента.

Ключевые слова: мобилизация периферических стволовых клеток, лимфопролиферативные заболевания, аутологичная трансплантация.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с успехом используется в лечении пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в комплексном лечении: множественной миеломы (ММ) [5], неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина [9]. У больных рецидивирующими химиочувствительными НХЛ и, особенно, у пациентов с ММ, ауто-ТГСК приводит к доказанному клиническому улучшению и увеличению общей выживаемости. ВДХТ с ауто-ТГСК позволяет достигать наилучших показателей выживаемости у больных с рецидивами лимфопролиферативных заболеваний в случаях неэффективности стандартной химиотерапии [4].

Тем не менее, в настоящее время в этой области остается ряд нерешенных вопросов – в частности, невозможность проведения ВДХТ и ауто-ТГСК ввиду отсутствия достаточного количества ГСК у тех больных, которым трансплантация показана, отсутствие единого мнения об оптимальном способе мобилизации периферических стволовых клеток перед проведением аутологичной трансплантации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Кроме того, выполнение аферезов и получение недостаточного для проведения трансплантации

AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: DOES EVERYONE MANAGE TO GET A SUFFICIENT NUMBER OF PERIPHERAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS?

Fedyk O.V.*, Sarzhevsky V.A., Melnichenko V.Yu., Dubinina U.N., Mochkin N.E., Smirnova E.G., Kolesnikova D.S., Bannikova A.E.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian

Abstract. 103 patients with LD were included in this study. The mobilization of PBSC with only colony-stimulating factors (CSF) was carried out for 91 patients, chemotherapy in combination with CSF – for 12 patients. The concentration of CD34+ in peripheral blood (PB) was studied on the day of the intended cytopheresis. Cytopheresis was commenced when CD34+ concentration had been greater than 0.01×10^6 cells/ml.

22% of lymphoma patients with indications for high-dose chemotherapy and autoHST are "poor mobilizers". A possible contributing factor to poor mobilization is sex of patients.

Keywords: mobilization of peripheral stem cells, lymphoproliferative diseases, autologous transplantation.

количества CD 34+ сопряжено с существенными экономическими затратами.

Главная цель мобилизации состоит в сборе достаточного количества стволовых клеток [5]. В настоящее время известны следующие основные подходы к мобилизации и коллекции стволовых клеток: использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ); Г-КСФ + химиотерапия (циклофосфамид, этопозид); курс плановой ВДХТ, предшествующей трансплантации (ДНАР, ICE, ESHAP) + КСФ; плериксафор + Г-КСФ.

Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим и ленограстим) с целью мобилизации ГСК используют, как правило, в больших дозах (10 мкг/кг) в сравнении с дозами, вводимыми для профилактики инфекционных осложнений (5 мкг/кг). Продолжительность введения – 5 дней [2; 3]. Некоторые исследователи используют Г-КСФ ещё в более высоких дозах – до 32 мкг/кг ежедневно [7].

Считается, что использование подхода «Г-КСФ + химиотерапия» способствует увеличению и мобилизационной, и противоопухолевой активности, вызывая более эффективную мобилизацию и, соответственно, коллекцию ГСК [10]. Ещё одним возможным преимуществом такого подхода является улучшение качественного состава

* e-mail: ksen1005@inbox.ru

ва трансплантата за счет предполагаемого уменьшения опухолевой массы или эрадикации опухолевого клона с помощью химиопрепарата, используемого в протоколе мобилизации. В качестве химиотерапевтических средств могут использоваться циклофосфамид, этопозид, винорельбин и цитарабин [6]. Может также использоваться комбинация этих препаратов. Коллекция ГСК осуществляется после восстановления уровня лейкоцитов. Временной промежуток между введением цитостатика и коллекцией ГСК зависит от вводимого препарата и его дозы, но в среднем составляет 10–12 суток.

Курсы плановой ВДХТ, предшествующие трансплантации (DHAP, ICE, ESHAP), в сочетании с КСФ также могут быть использованы для мобилизации ГСК. По аналогии с вышеупомянутыми цитостатиками (циклофосфамид, этопозид, цитарабин) мобилизацию начинают после окончания периода агранулоцитоза на фоне введения КСФ.

Одним из последних достижений в области мобилизации и коллекции ГСК является препарат плериксафор. В результате действия плериксафора на хемокиновые рецепторы увеличивается количество циркулирующих лейкоцитов и СКК в системном кровотоке. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью этого агента, способны к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [1]. Плериксафор, являясь обратимым антагонистом CXCR4, нарушает взаимодействие CXCR4 с SDF-1 и, тем самым, способствует высвобождению клеток из костного мозга. Пиковый эффект происходит через 4–9 часов после введения, но этот эффект в значительной степени более продолжительный, чем при использовании других препаратов [5]. Использование плериксафора в сочетании с Г-ГСФ позволяет в ряде случаев получить необходимое количество ГСК после предшествующих неудачных попыток мобилизации и коллекции.

Существует ряд факторов, влияющих на мобилизацию клеток при ауто-ТГСК у пациентов со злокачественными новообразованиями кроветворной системы. Принципиально эти факторы можно разделить на две группы: *факторы, связанные с предшествующим лечением* (многочисленные курсы химиотерапии, предшествовавшие трансплантации; использование на этапе до трансплантации мелфалана, флударабина, алкилирующих агентов, леналидомида; предшествовавшая лучевая терапия; статус противоопухолевого ответа до ТГСК; ремиссия, стабилизация или прогрессирование; число режимов мобилизации) и *факторы, связанные с пациентом и особенностями заболевания* (пожилой возраст, диагноз неходжкинской лимфомы, поражение костного мозга опухолью, неполное восстановление уровня тромбоцитов после химиотерапии, сахарный диабет). Кроме того, выделяют *факторы риска «неудачной» мобилизации непосредственно в периоде мобилизации*. К таковым относятся: тромбоцитопения (как следствие использование цитостатиков для мобилизации; в ряде случаев тромбоциты могут снижаться настолько, что не удастся начать

цитаферез из-за риска геморрагических осложнений), низкая концентрация CD34+ периферической крови в день предполагаемого афереза, низкая концентрация CD34+ в продукте в 1 день афереза).

Материалы и методы

В исследование было включено 103 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями, находящихся в отделении гематологии Пироговского Центра в период с февраля по декабрь 2016 г. Медиана возраста пациентов составила 35 (18–65) лет; 64 женщины и 39 мужчин.

Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) была проведена 91 пациенту, химиотерапия (циклофосфамид, этопозид) в комбинации с КСФ – 12 пациентам.

Коллекция ГСК проводилась на сепараторах Spectra Optia и Haemonetics MCS+.

Исследование количества CD 34+ в крови и лейкоконцентрате выполнялось в клинично-диагностической лаборатории Пироговского Центра на проточном цитометре FACSCalibur.

Количество CD 34+ периферической крови исследовали всем пациентам в день предполагаемого цитафереза. Цитаферез начинали, если количество CD 34+ превышало $0,01 \times 10^6$ клеток/мл.

Проводили математический анализ и вариационно-статистическую обработку полученных данных на персональном компьютере с помощью программ «MS Excel» и «Statistica 10». Достоверность результатов устанавливали при наличии нормального распределения значений по t – критерию Стьюдента, в качестве непараметрических критериев применялись: критерий Вилкоксона (в случае зависимых выборок) и критерий Манна-Уитни (в случае независимых выборок). Силу корреляционной связи между анализируемыми параметрами оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным «0,05».

В зависимости от количества CD 34+ больные были разделены на 2 группы: 1 группа- пациенты с «неудачным забором», 2 группа- пациенты с «удачным забором»

Результаты

Группа пациентов с «неудачным забором»

1 группу (пациенты с «неудачным забором») составили 23 пациента: 13 женщин и 10 мужчин. Медиана возраста пациентов 38,5 (18–65) лет. Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 1.

Табл. 1. Распределение пациентов группы с «неудачным забором» по диагнозам»

Диагноз	Кол-во пациентов
Лимфома Ходжкина	11
Неходжкинская лимфома	7
Множественная миелома	5

Медиана числа предшествующих мобилизации линий ХТ составила 3 (1–6).

Дистанционная лучевая терапия до ТГСК не проводилась 18 пациентам, проводилась 5 пациентам.

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК представлен в таблице 2.

Табл. 2. Статус противоопухолевого ответа при планировании ТГСК

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК	Кол-во пациентов
Полная ремиссия	10
Частичная ремиссия	9
Стабилизация	2
Прогрессирование	2

Большинство пациентов получили 1 режим мобилизации – 23 пациента; 2 режима получили 4 пациента. У последних 4 больных даже повторный режим мобилизации не позволил набрать достаточное количество клеток.

В группе «неудачного забора» не было аферезов у 19 пациентов, то есть у большинства больных группы из-за малого количества CD 34+ в крови заборы так и не начинались. Были аферезы у 4 пациентов, но общее количество CD 34+ в лейкоконцентратах было недостаточно для проведения ТГСК (менее 1×10^6 /кг) – таблица 3.

Табл. 3. Данные по количеству CD 34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «неудачного» забора

Количество CD34+	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови до аутоТГСК, 10^6 клеток/мл	23	0,004	0,0024	0,0005	0,02
CD34+ аутоТГСК, лейкоконцентрат, 10^6 клеток/мл	4	0,35	0,35	0,22	0,47
CD34+ лейкоконцентрат, %	4	0,16	0,16	0,08	0,24
Общее количество CD34+, млн/кг (Суммарно)	4	0,43	0,385	0	0,96

Группа пациентов с «удачным забором»

2 группу (с «удачным забором») составили 80 пациентов: 51 женщина и 29 мужчин. Медиана возраста пациентов 34 (19–64) лет. Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 4.

Медиана числа предшествующих мобилизации линий ХТ составила 2 (1–9).

Табл. 4. Распределение пациентов группы с «удачным забором» по диагнозам

Диагноз	Кол-во пациентов
Лимфома Ходжкина	44
Неходжкинская лимфома	20
Множественная миелома	16

Дистанционная лучевая терапия до ТГСК не проводилась 51 пациенту, проводилась 29 пациенту. Статус противоопухолевого ответа до ТГСК представлен в таблице 5.

Табл. 5. Статус противоопухолевого ответа при планировании ТГСК

Статус противоопухолевого ответа до ТГСК	Кол-во пациентов
Полная ремиссия	29
Очень хороший частичный ответ	7
Частичная ремиссия	38
Стабилизация	1
Прогрессирование	0

Большинство пациентов получили 1 режим мобилизации – 80 пациентов; 2 режима мобилизации – 6 пациентов; 3 режима – 1 пациент.

Из 80 больных ТГСК выполнялась у 77 пациентов. 3 больным ТГСК не была выполнена по причине потери эффекта предшествующего лечения – прогрессирование заболевания. Общее количество CD 34+ было достаточно для проведения ТГСК (медиана 2,7) – таблица 6.

Табл. 6. Данные по количеству CD 34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «удачного» забора

Количество CD34+	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови до аутоТГСК, 10^6 клеток/мл	80	0,04	0,02	0	0,89
CD34+ аутоТГСК, лейкоконцентрат, 10^6 клеток/мл	80	1,43	0,84	0,33	9,08
CD34+ лейкоконцентрат, %	80	0,77	0,42	0,13	5,47
Общее количество CD34+, млн./кг (Суммарно)	80	3,29	2,7	1,2	9,3

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что группе «удачного» забора отмечается удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве CD34+, более быстрое восстановление тромбоцитов при большем количестве CD34+ и увеличение длительности госпитализации при меньшем количестве CD34+ (Табл. 7).

Части пациентов проводилась мобилизация с использованием плериксафора – 16 больных. Из этих 16 пациентов плериксафор позволил набрать необходимое количество клеток 11 больным. У 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату (Рис. 1).

Для оценки возможных факторов риска «неудачной» мобилизации ГСК исследовали влияние пола, возраста, режима мобилизации, лучевой терапии в анамнезе, числа линий ПХТ до ауто- ТГСК, статуса заболевания до ауто-ТГСК (полная, частичная ремиссия или стабилизация) на концентрацию CD 34+ на кг массы тела пациента.

Федык О.В., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., и др.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: ВСЕМ ЛИ УДАЕТСЯ ПОЛУЧИТЬ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК?

Табл. 7. Данные корреляционного анализа общего количества CD34+ с клиническими и лабораторными показателями

	№ набл.	Козффици-ент корреляции Спирмена – R	p-уровень	Интерпретация
Общее количество CD34+, млн./кг & Дни агранулоцитоза	69	-0,4	0,0005	Удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве CD34+
Общее количество CD34+, млн./кг & Тромбоциты на Д+13 ($\times 10^9/l$)	70	0,3	0,01	Более быстрое восстановление тромбоцитов при большем количестве CD34+
Общее количество CD34+, млн./кг & Длительность госпитализации	69	-0,3	0,03	Увеличение длительности госпитализации при меньшем количестве CD34+

**Рис. 1.** Распределение пациентов по группам «удачного» или «неудачного» заборов при мобилизации плерикасафором

Ни один из названных факторов, кроме пола пациентов, не являлся фактором «неудачной» мобилизации. Мужской пол пациента предполагал худшие показатели мобилизации (Табл. 8).

Табл. 8. Влияние пола пациентов на мобилизацию

Количество CD34+	Женский пол	Мужской пол	t-знач.	P
CD34+ лейкоконцентрат, % (медиана)	0,68	0,33	2,37	0,022
Общее количество CD34+, млн/кг (медиана)	3,38	2,38	2,34	0,022

Обсуждение

Проведение ВДХТ и ауто-ТГСК в ряде случаев может изменять течение заболевания, значимо увеличивая продолжительность ремиссии лимфомы или даже излечивать пациента. Но показания к выполнению трансплантации могут быть не реализованы из-за отсутствия достаточного количества аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток. В представленном нами исследовании приняли участие 103 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями с показаниями для ВДХТ и ауто-ТГСК. 23 больным (22% от общей группы) трансплантация не была выполнена по причине

невозможности получения необходимого количества ГСК. Такая большая доля пациентов с «неудачной» мобилизацией была выявлена и в ряде других исследований. Так, в группе из 64 больных с множественной миеломой, лимфомами и острым лейкозом доля пациентов с «неудачной» мобилизацией составила 19% (12 из 64) [12]. В более крупном исследовании, включавшем 307 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, не удалось получить необходимое для трансплантации количество ПСКК 47 больным (15,3%) [8]. Еще в одном исследовании, в котором приняли участие 262 пациента с лимфомой Ходжкина ($n = 57$) и неходжкинскими лимфомами ($n = 205$), в 17,9% случаев количество полученных CD34+ составило менее $2 \times 10^6/kg$, а в 10% – менее $1 \times 10^6/kg$ [9].

Невозможность выполнения трансплантации заставляет решать несколько задач. Во-первых, определить группу пациентов с высокой вероятностью «неудачных» мобилизации и коллекции. Во-вторых, разработать стратегии, позволяющие получать необходимое количество ПСКК в группе «риска». И в-третьих, избежать экономических затрат, связанных с «неудачными» мобилизацией и коллекцией.

Определение групп пациентов с высокой вероятностью «неудачной» мобилизации заключается в поиске различных факторов, связанных как с особенностями предшествующего трансплантации лечения, так и особенностями самого пациента и его заболевания. Проведенные многочисленные исследования по этой теме продемонстрировали многообразие указанных выше факторов.

В исследовании, включавшем 64 пациента с множественной миеломой, лимфомами и острым лейкозом, пожилой возраст и число курсов предшествующей химиотерапии являлись негативными факторами риска для мобилизации при проведении ауто-ТГСК [12].

В исследовании с участием 307 пациентов, независимыми прогностическими факторами неудачной мобилизации СКК явились диагноз заболевания, химиотерапевтическая нагрузка, лечение митоксантроном и низкое число тромбоцитов до мобилизации [8].

В ретроспективном анализе результатов 665 мобилизаций у 262 пациентов с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина рефрактерное течение болезни и химиотерапевтическая нагрузка (>3 режимов) сыграли отрицательную прогностическую роль в отношении мобилизации CD34 (+) клеток. Кроме того, у пациентов с неходжкинскими лимфомами результаты мобилизации коррелировали с показателями выживаемости. Так, общая трехлетняя выживаемость достигла 71% в группе с успешной мобилизацией и 33% – в группе с «неудачной» мобилизацией ($p = 0,002$). Безрецидивная 3-летняя выживаемость составляла 23% в группе с «неудачной» мобилизацией и 58% – в группе с успешной мобилизацией ($p = 0,04$) [9].

При анализе возможных причин «неудачной» мобилизации у 840 пациентов с множественной миеломой

(ММ, n = 602) и неходжкинской лимфомой (НХЛ, n = 238) пол, возраст, масса тела и предшествующая лучевая терапия не оказывали влияния на результаты мобилизации. Только общее число циклов предыдущей химиотерапии (P = 0,0034) и предшествующее лечение мелфаланом (P = 0,0078) являлись отрицательными прогностическими факторами «неудачной» мобилизации [11].

В нашем исследовании единственным прогностическим фактором «неудачной» мобилизации является мужской пол пациента. Полученные нами данные и данные цитируемых исследований подтверждают многообразие возможных причин «неудачной» мобилизации. Данный факт делает пока достаточно сложной задачу построения прогностической модели эффективности мобилизации у конкретного пациента с показаниями для ВХТ и ауто-ТГСК.

Поиск стратегий, позволяющих получать необходимое количество ПСКК в группе риска «неудачной мобилизации», в настоящее время не завершено. Введение в клиническую практику плериксафора позволило уменьшить долю пациентов с «неудачной мобилизацией», но не решило проблему в целом. Так, в представленном нами исследовании мобилизация с использованием плериксафора выполнялась 16 больным. У 11 пациентов использование препарата позволило набрать необходимое количество клеток. У 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату.

Избежать экономических затрат, связанных с коллекцией ПСКК, позволяет определение содержания CD34+ в день предполагаемого цитафереза. В представленном нами исследовании CD 34+ периферической крови определяли всем больным. Цитаферез начинали, если концентрация CD 34+ превышала $0,01 \times 10^6$ клеток/мл. Такая стратегия позволила избежать «пустых» заборов у 19 пациентов. Необходимо также помнить, что сама по себе процедура цитафереза может быть сопряжена с побочными эффектами, в ряде случаев довольно выраженными.

Заключение

«Неудачная» мобилизация не позволяет выполнить ВДХТ и ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и множественной миеломой, снижая в ряде случаев шансы на выздоровление пациента. Данные, полученные в представленном исследовании, показали, что у 22% больных с лимфомами и множественной миеломой с показаниями для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК не удается получить достаточное для трансплантации количество CD 34+. Возможным прогностическим фактором «неудачной» мобилизации является мужской пол пациента. Требуется проведение дальнейших исследований с целью подтверждения выявленных закономерностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Моталкина, М.С., Кулева, С.А., Алексеев, С.М. и др. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плексиафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2015; 17(2): 54-56: http://modonco.ru/data/pdf/137_137.pdf. [Motalkina, M.S., Kuleva, S.A., Alekseev, S.M. i dr. Primer uspeshnoj mobilizacii stvolovyh krovetvornyh kletok perifericheskoy krvi s pomoshch'yu pleksiafora i pegfilgrastima u pacientki s nekhodzhkinskoj limfomoy. Sovremennaya onkologiya. 2015; 17(2): 54-56: http://modonco.ru/data/pdf/137_137.pdf].
2. Покровская, О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012; 5(4): 371-379: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22483458&>. [Pokrovskaya, O.S. Mekhanizm dejstviya i klinicheskaya effektivnost' antagonista hemokinovogo receptora CXCR4 pleriksafora pri mobilizacii gemopoeticheskikh stvolovyh kletok. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2012; 5(4): 371-379: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22483458&>].
3. Покровская, О.С. Системные эффекты G-КСФ при мобилизации стволовых клеток крови (СКК) у больных множественной миеломой (ММ). Клиническая онкогематология. XII Российский онкологический конгресс «Гемобластозы»: 67-68: www.medprint.ru. [Pokrovskaya, O.S. Sistemnye efekty G-KSF pri mobilizacii stvolovyh kletok krvi (SKK) u bol'nyh mnozhestvennoj mielomoy (MM). Klinicheskaya onkogematologiya. XII Rossijskij onkologicheskij kongress «Gemoblastozy»: 67-68: www.medprint.ru].
4. Филатова, Л.В. Особенности клинического течения и эффективности различных программ комбинированной химиотерапии у больных с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями. Диссертация д-ра мед наук. Санкт-Петербург. 2014; 266: <https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/20141-512172234.pdf>. [Filatova, L.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i effektivnosti razlichnyh programm kombinirovannoj himioterapii u bol'nyh s limfomoy Hodzhkina s ekstranodal'nymi porazheniyami. Dissertaciya d-ra med nauk. Sankt-Peterburg. 2014; 266: <https://www.niioncologii.ru/sites/default/files/files/20141512172234.pdf>].
5. 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: 295-308: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
6. Kim, J.G., Sohn, S.K., Chae, Y.S. et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 2007; 40: 919-924: <http://www.pirogovcenter.ru/patient/hospital/department/hematology/a15.php>.
7. Lemoli, R.M. New Strategies for Stem Cell Mobilization. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4; Open Journal System <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499993/>.
8. Mendrone, A.Jr., Arrais, C.A., Saboya, R., Chamone, Dde A., Dulle, F.L. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. Transfus Apher Sci. 2008 Dec;39(3):187-92: <http://www.biomedsearch.com/nih/Factors-affecting-hematopoietic-progenitor-cell/19036640.html>.
9. Oliansky, D.M., Czuczman, M., Fisher, R.I., et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidencebased review. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17: 20-47 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656046>.
10. Pavone, V., Gaudio, F., Console, G., Vitolo, U., Iacopino, P., Guarini, A., Liso, V., Perrone, T., Liso, A. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006 Apr;37(8): 719-24: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518434>.
11. To, L.B., Levesque, J-P., and Herbert, K.E. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. BLOOD, 27 OCTOBER 2011 _ VOLUME 118, NUMBER 17 HOWI TREAT POOR HSC MOBILIZERS 4537: 4530-4540: www.bloodjournal.org.
12. Wuchter, P., Ran, D., Bruckner, T. et al. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells-Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 16:490-499, 2010 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109005291>
13. Yang, S.M., Chen, H., Chen, Y.H., Zhu, H.H., Zhao, T., Liu, K.Y. The more, the less: age and chemotherapy load are predictive of poor stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies. Chin Med J (Engl). 2012 Feb;125(4):593-598: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490480>.