

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2023-4-10-15-18>

УДК 616.15; 615.38; 616-006

МРНТИ 76.29.33; 76.29.49

Описание клинического случая

Успешная мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток у пациента с множественной миеломой

[Карабеков А.Б.](#)¹, Кемайкин В.М.², [Колесникова О.О.](#)³, Вильданова Р.Ф.⁴

¹ Старший ординатор сектора лимфопролиферативных заболеваний, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Руководитель центра онкогематологии, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

³ Онкогематолог, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

⁴ Заведующая отделением онкогематологии №1 с дневным стационаром, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Резюме

В случае рецидива после первой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой, в качестве терапевтической опции возможно рассмотреть проведение повторной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако ввиду того, что у многих пациентов не удается изначально заготовить достаточное количество стволовых клеток для проведения второй аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и отсутствуют надежные данные об успешной ремобилизации после первой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, вопрос о проведении повторного сбора гемопоэтических стволовых клеток требует дальнейшего изучения. Таким образом, ключевые вопросы заключаются в том, возможно ли, безопасно ли мобилизовать и собрать стволовые клетки у таких пациентов после реиндукционной терапии.

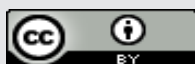
В статье представлен клинический случай 52-летнего мужчины, который был госпитализирован с болевым синдромом в Национальный научный онкологический центр спустя 4 года после успешно проведенной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При лабораторном обследовании отмечалось: секреция парапотеина, представленного IgG Карра и белка Бенс-Джонса в моче, так же у пациента имелось несколько критериев CRAB (мнемоническая аббревиатура) симптоматики (анемия легкой степени, распространенный остеодеструктивный процесс). Констатирован рецидив множественной миеломы. После системной химиотерапии была проведена успешная ремобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток.

Выводы. Сбор периферических гемопоэтических стволовых клеток после реиндукции при первом рецидиве после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой является безопасной и осуществимой опцией, которая позволяет собрать достаточное количество стволовых клеток для проведения второй процедуры аутологичной трансплантации.

Ключевые слова: множественная миелома, рецидив, ремобилизация, вторая аутологичная трансплантация.

Corresponding author: Vadim Kemaikin, Head of the Oncohematology Center, National Scientific Cancer Center, Astana, Kazakhstan
Postal code: Z05M9K4
Address: Kazakhstan, Astana, Kerey, Zhanibek khandar st. 3
Phone: +7(7172) 702-970
E-mail: nrocastana@gmail.com, hema.dep2016@gmail.com

Oncology.kz 2023; 4 (10): 15-18
Received: 14-11-2023
Accepted: 06-12-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера, ММ) – клональное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, продуцирующими моноклональный иммуноглобулин в сыворотке крови и/или моче [1]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям [2].

Система классификации ВОЗ отличает ММ от других заболеваний плазматических клеток, таких как моноклональная гаммопатия неопределенного значения (MGUS), солитарная плазмоцитома костная, внекостная плазмоцитома и болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов [3].

Диагноз ММ требует наличия одного или нескольких критериев, определяющих миелому, в дополнение к наличию 10% или более клональных плазматических клеток при исследовании костного мозга или подтвержденной биопсией плазмоцитомы. В случае наличия хотя бы одного или более из следующих связанных с миеломой событий CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия или литические поражения костей) и трех специфических биомаркеров: клональные плазматические клетки

костного мозга $\geq 60\%$, соотношение свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови ≥ 100 (при условии, что уровень вовлеченных СЛЦ ≥ 100 мг/л) и более одного очагового поражения на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Каждый из новых биомаркеров связан с примерно 80% риском прогрессирования симптоматического поражения органов-мишеней в двух или более независимых исследованиях [4].

Как правило, до сбора стволовых клеток пациенты проходят примерно 3–4 цикла индукционной терапии бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (VCD) или бортезомиб-леналидомидом, дексаметазоном (VRd) [5]. После сбора ГСК пациентам проводится АутоТГСК с последующей поддерживающей терапией.

В настоящее время остается актуальной проблема терапии рецидивирующей и рефрактерной ММ, рассматриваются новые подходы к терапии, постоянно разрабатываются новые лекарственные препараты и комбинированные схемы, что расширяет возможности терапии и открывает путь к более индивидуализированному подходу.

В нашем клиническом случае мы описываем пациента, у которого имеется прогрессия ММ после проведенной ранее АутоТГСК.

Клинический случай

Пациенту А., 52 лет, в 2013 году был выставлен диагноз ангиосаркома крестца на уровне S1-S2. Проведен курс паллиативной лучевой терапии (ЛТ) до 42 Грей на уровень L5-S1-S2-S3 и локально на первичный очаг S1-S2 (19 курсов гамма-терапии). Однако в динамике состояние пациента ухудшалось.

В марте 2014 года пациент госпитализирован с направительным диагнозом «множественная миелома» в отделение онкогематологии и ТКМ АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи» для верификации диагноза. При обследовании у пациента отмечалась секрция парапротеина, представленного IgG Карра, у пациента имелась CRAB симптоматика (анемия легкой степени, распространенный остеодеструктивный процесс), был верифицирован диагноз множественная миелома.

После установления диагноза пациенту было проведено 4 курса ХТ по схеме «VCD». По результатам контрольного рестадирования был достигнут полный объективный ответ согласно критериям International Myeloma Working Group (IMWG). С учетом достигнутого ответа было принято решение в пользу АутоТГСК.

В октябре 2014 года проведена мобилизация периферических ГСК по схеме высокие дозы циклофосфамида+ колониестимулирующий фактор (HD Су+G-CSF). Общее количество собранных ГСК 6,94 млн/кг. Далее была реализована высокодозная химиотерапия (MEL 140 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в количестве 6,94 млн/кг. Нейтрофильное приживление состоялось на +15 день (Д). Далее пациент наблюдался у гематолога по месту жительства, каждые 3 месяца проводилась иммунохимическое исследование крови и мочи, так же получал поддерживающую терапию талидомидом.

В октябре 2019 года стал отмечать ухудшение состояния, в виде появления болевого синдрома, при

обследовании констатирован рецидив основного заболевания согласно критериям IMWG. У пациента имелась секрция парапротеина, представленного IgG Карра и белка Бенс-Джонса в моче. Так же у пациента имелись критерии CRAB синдрома (анемия легкой степени, распространенный остеодеструктивный процесс). С учетом статуса основного заболевания, в отношении пациента было решено провести ге- treatment (повтор индукционной терапии), проведено 2 курса ХТ по схеме «VCD». По результатам контрольного рестадирования у пациента был достигнут очень хороший частичный ответ согласно критериям IMWG.

Принимая во внимание анамнез пациента, обсуждался вопрос о дальнейшей тактике терапии. Согласно рекомендациям mSMART, пациентам, у которых сохранялся ответ более 36 месяцев на фоне поддерживающей терапии после проведенной АутоТГСК, возможно рассмотреть вопрос о проведении повторной АутоТГСК [6]. Но ввиду того, что у пациента не было заготовленных ГСК, стоял вопрос о ремобилизации периферических ГСК.

Так в январе 2020 года, пациенту после предварительной установки центрального венозного катетера была проведена мобилизация периферических ГСК по схеме «Этопозид+G-CSF» [7]. Сам режим мобилизации состоял из внутривенного введения этопозиды из расчета 375 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки на +1Д и +2Д, так же в эти дни пациент получал ондансетрон 24 мг суточно. G-CSF вводили в дозе 5 мкг / кг дважды в день, начиная с +3Д и продолжали до последнего дня сбора стволовых клеток.

На одиннадцатый день мобилизации число клеток CD34 в периферической крови составила 111,53/мкл, ввиду чего в этот же день пациенту был проведен сбор периферических ГСК, где было заготовлено CD34+ в количестве 5,92 млн/кг, 0,73%, что являлось достаточным для проведения АутоТГСК.

Обсуждение

В данном клиническом случае описывается пациент, которому была успешно проведена ремобилизация периферических ГСК после ранее проведенной АутоТГСК и реиндукционной химиотерапии на основе бортезомиба.

У пациентов возможен рецидив основного заболевания, несмотря на проведенную высокодозную химиотерапию и поддерживающую терапию после АутоТГСК [8]. В настоящее время не существует общепринятого стандартного лечения пациентов с рецидивирующими / рефрактерными формами ММ [9]. Так как современная медицина динамично развивается, в клиническую практику внедряются новые диагностические методики и терапевтические подходы. Для выбора подходящей стратегии лечения на этом этапе необходимо учитывать как факторы, связанные с заболеванием, так и факторы, связанные с пациентом, и, что важно, тип предыдущей терапии. Факторы, связанные с заболеванием, включают качество и продолжительность ответа на предыдущие методы лечения и агрессивность рецидива, тогда как факторы, связанные с пациентом, включают ранее существовавшие токсические эффекты, сопутствующие заболевания, качество жизни, возраст и статус работоспособности [10,11].

Вторая АутоТГСК как терапия спасения при рецидиве заболевания является оптимальным вариантом для некоторых пациентов. Ретроспективные исследования, проведенные в основном в отдельных учреждениях с небольшими размерами выборки и

переменным уровнем обслуживания после АутоТГСК, показывают, что проведение второй АутоТГСК может быть безопасной и эффективной. Проспективное рандомизированное исследование фазы III, где сравнивалась вторая АутоТГСК с традиционной химиотерапией циклофосфамидом показало, что вторая АутоТГСК улучшила беспрогрессивную общую выживаемость пациентов с ММ [12].

Основным ключевым вопросом в нашем случае было то, что сможем ли мы мобилизовать и собрать стволовые клетки у пациента после реиндукционной терапии, так как у больного не было ранее заготовленных ГСК для проведения повторной АутоТГСК.

В данном клиническом случае описана успешная ремобилизация периферических ГСК у пациента после реиндукционной ХТ на основе бортезомиба и проведенной ранее АутоТГСК. Имеются исследования, где также была осуществлена успешная мобилизация после реиндукции на основе бортезомиба для терапии рецидива ММ после АутоТГСК. Согласно этому исследованию, из 110 пациентов, которым проведен сбор ГСК, 64% смогли мобилизовать и собрать необходимое количество ГСК, позволяющую провести АутоТГСК [13]. Таким образом данное исследование показало, что большинство пациентов смогли собрать достаточное количество стволовых клеток после терапии бортезомибом для второй АутоТГСК, что и было продемонстрировано в нашем клиническом случае.

Выводы

Приведенный клинический пример демонстрирует эффективный вариант ремобилизации периферических ГСК у пациентов ранее получивших АутоТГСК. Данное сообщение о случае сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях другими трансплантационными центрами и подтверждает

то, что у пациентов, получивших ранее АутоТГСК, возможно эффективно заготовить стволовые клетки для проведения второй трансплантации.

Этические аспекты. У пациента было получено информированное согласие.

Конфликт интересов. Нет.

Литература

1. Менделеева Л. П., Покровская О. С., Рехтина И.Г. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. - 2018. - С. 405-495. [\[Google Scholar\]](#)
2. Mendeleeva L. P., Pokrovskaja O. S., Rehtina I.G. Protokol diagnostiki i lechenija mnozhestvennoj mielomy FGBU GNC MZ RF. (Protocol for diagnosis and treatment of multiple myeloma, Federal State Budgetary Institution, State Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation) [in Russian]. 2018: 405-495. [\[Google Scholar\]](#)
3. Kumar S. K., Callander N. S., Adekola K., Anderson L. D., et al. Multiple myeloma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2023; 21(12): 1281-1301. [\[Crossref\]](#)
4. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2016; 127: 2375-2390. [\[Crossref\]](#)
5. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of MM. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48. [\[Crossref\]](#)
6. Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H., et al. Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone Induction Followed by Lenalidomide and Dexamethasone Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Myeloma without Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant: Results of the Randomised Phase III SWOG Trial S0777. *Lancet* 2017; 389: 519-27. [\[Crossref\]](#)
7. Gonsalves W.L., Buadi F.K., Ailawadhi S., et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(3): 353-367. [\[Crossref\]](#)
8. Wood W.A., Whitley J., Moore D., Sharf A., et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(1): 141-6. [\[Crossref\]](#)
9. Gonsalves W.L., Rajkumar S.V., Gertz M.A., Dispenzieri A., et al. Clinical course and outcomes of patients with multiple myeloma who relapse after autologous stem cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51:1156-8. [\[Crossref\]](#)
10. Jakubowiak A. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives *Semin Hematol*, 2012; 49 (suppl 1): S16-S32. [\[Crossref\]](#)
11. Offidani M., Corvatta L., Morabito F., et al. How to treat patients with relapsed/refractory multiple myeloma: evidence-based information and opinions *Expert Opin Invest Drugs*, 2011; 20: 779-793. [\[Crossref\]](#)

11. Lemieux E., Hulin C., Caillot D., Tardy S., et al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2023; 19(3): 445-449. [[Crossref](#)]
12. Gonsalves W.I., Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., et al. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 568–673. [[Crossref](#)]
13. Parrish C., Morris C. T., Williams C. D., Cairns D. A., et al. Stem cell harvesting after bortezomib-based reinduction for myeloma relapsing after autologous transplantation: results from the British Society of Blood and Marrow Transplantation/ United Kingdom Myeloma Forum Myeloma X (Intensive) Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016; 22(6): 1009-1016. [[Crossref](#)]

Көптеген миеломалары бар науқаста шеткергі қан түзетін дің жасушаларының сәтті мобилизациясы

Қарабеков А.Б.¹, Кемайкин В.М.², Колесникова О.О.³, Вильданова Р.Ф.⁴

¹ Лимфомапролиферативті аурулар секторының аға резиденті, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Онкогематология орталығының меңгерушісі, Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Астана, Қазақстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

³ Онкогематолог, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

⁴ Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық күндізгі стационармен №1 онкогематология бөлімшесінің меңгерушісі, Астана, Қазақстан. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Түйіндеме

Көптеген миеломалары бар науқастарда бірінші аутологиялық қан түзетін дің жасушаларын трансплантациялаудан кейін қайталану жағдайында емдік нұсқа ретінде аутологиялық гемопоэтикалық дің жасушаларын қайталап трансплантациялау қарастырылуы мүмкін. Алайда, көптеген пациенттер бастапқыда екінші аутологиялық гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау үшін дің жасушаларының жеткілікті санын ала алмайтындығына байланысты және бірінші аутологиялық гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялаудан кейін сәтті ремобилизация туралы сенімді деректер жоқ болғандықтан, дің жасушаларын қайталап жинау мәселесі туындайды. Гемопоэтикалық дің жасушалары қосымша зерттеулерді қажет етеді. Осылайша, мұндай науқастардан реиндукциялық терапиядан кейін дің жасушаларын жинау мүмкін бе әрі қауіпсіз бе деген негізгі сұрақтар туындайды.

Мақалада гемопоэтикалық дің жасушаларын сәтті аутологиялық трансплантациядан кейін 4 жылдан кейін Ұлттық ғылыми онкологиялық орталыққа ауырсынумен ауруханаға түскен 52 жастағы ер адамның клиникалық жағдайы берілген. Зертханалық тексеру кезінде келесідей көрсеткіштер атап өтілді: несепте IgG Карра және Бенс Джонс протеиндерімен ұсынылған парапотеиннің секрециясы, сонымен қатар пациентте CRAB (мнемоникалық аббревиатура) белгілерінің бірнеше критерийлері болды (жеңіл анемия, кең таралған остеодеструктивті процесс). Көптеген миеломаның қайталануы расталды. Жүйелік химиотерапиядан кейін перифериялық гемопоэтикалық дің жасушалары сәтті ремобилизацияланды.

Қорытынды. Көптеген миеломалары бар науқастарда аутологиялық гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялаудан кейін бірінші қайталау кезінде реиндукциядан кейін шеткергі гемопоэтикалық дің жасушаларын жинау екінші аутологиялық трансплантация процедурасы үшін дің жасушаларының жеткілікті санын жинауға мүмкіндік беретін қауіпсіз және мүмкін болатын нұсқа болып табылады.

Түйін сөздер: көп миелома, рецидив, ремобилизация, екінші аутологиялық трансплантация.

Successful Mobilization of Peripheral Hematopoietic Stem Cells in a Patient with Multiple Myeloma

Azat Karabekov¹, Vadim Kemaikin², Olga Kolesnikova³, Ruzal Vildanova⁴

¹ Senior Resident of the Lymphoproliferative Diseases Sector, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

² Head of the Center for Oncohematology, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

³ Oncohematologist, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

⁴ Head of the Department of Oncohematology No. 1 with day hospital, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: hema.dep2016@gmail.com

Abstract

In case of relapse after the first autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma, a repeat autologous hematopoietic stem cell transplantation may be considered as a therapeutic option. However, due to the fact that many patients cannot initially obtain sufficient numbers of stem cells for a second autologous hematopoietic stem cell transplant, and there is no reliable data on successful remobilization after the first autologous hematopoietic stem cell transplant, the issue of repeated collection of hematopoietic stem cells requires further research. studying. Thus, the key questions are whether it is possible and safe to mobilize and harvest stem cells from such patients after reinduction therapy.

The article presents a clinical case of a 52-year-old man who was hospitalized with pain at the National Scientific Oncology Center 4 years after a successful autologous hematopoietic stem cell transplantation. During laboratory examination, the following was noted: secretion of paraprotein represented by IgG Kappa and Bence Jones protein in the urine, and the patient also had several criteria for CRAB (mnemonic abbreviation) symptoms (mild anemia, widespread osteodestructive process). A relapse of multiple myeloma was confirmed. After systemic chemotherapy, peripheral hematopoietic stem cells were successfully remobilized.

Conclusions. Collection of peripheral hematopoietic stem cells after reinduction at the first relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma is a safe and feasible option that allows the collection of sufficient numbers of stem cells for a second autologous transplantation procedure.

Key words: multiple myeloma, relapse, remobilization, second autologous transplantation.