

**Ilek. Martyna Maciejewska**

**Ocena bezpieczeństwa i skuteczności  
ambulatoryjnej mobilizacji krwiotwórczych komórek  
macierzystych małymi dawkami arabinozydu  
cytozyny (AraC) i G-CSF u chorych na szpiczaka  
plazmocytowego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor:**

**Prof. dr hab. n. med. Emilian Snarski**

**Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych**

**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk  
Medycznych**

**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa 2023**

**Słowa kluczowe:**

mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych;  
autologiczne przeszczepienie; szpiczak plazmocytowy;  
ambulatoryjna mobilizacja; arabinozyd cytozyny

**Keywords:**

hematopoietic stem cell mobilization;  
autologous hematopoietic stem cell transplantation; multiple myeloma;  
ambulatory mobilization; cytarabine

*Serdeczne podziękowania dla moich Nauczycieli,*

*W szczególności Pana Prof. Emiliana Snarskiego*

*za okazaną pomoc i opiekę,*

*jak również*

*mojemu Mężowi Janowi i Rodzicom*

*za nieustające wsparcie*

## **SPIS TREŚCI**

SPIS RYCIN ZAMIESZCZONYCH W TEKŚCIE.....	6
SPIS TABEL ZAMIESZCZONYCH W TEKŚCIE.....	7
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	8
STRESZCZENIE.....	10
Streszczenie w języku polskim.....	10
Streszczenie w języku angielskim.....	12
1. WSTĘP.....	14
1.1. Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego .....	14
1.2. Ogólne zasady leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego .....	19
1.3. Rola auto-SCT w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego .....	20
1.4. Podstawy teoretyczne oraz strategie mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych .....	22
1.4.1. Podstawy teoretyczne .....	22
1.4.2. Czynniki ryzyka niepowodzenia mobilizacji .....	25
1.4.3. Mobilizacja z wykorzystaniem samego G-CSF .....	26
1.4.4. Chemomobilizacja .....	26
1.4.5. Wykorzystanie pleryksaforu .....	28
1.5. Mobilizacja z wykorzystaniem arabinozydu cytozyny .....	29
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	33
3. MATERIAŁ I METODY.....	33
3.1. Badana populacja.....	33
3.1.1. Kryteria analizy w podgrupach.....	34
3.2. Kryteria kwalifikacji do mobilizacji .....	34
3.3. Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych.....	35
3.4. Kolekcja krwiotwórczych komórek macierzystych	

.....	37
3.5. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych	39
.....	39
3.6. Analiza statystyczna .....	40
4. WYNIKI.....	40
4.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji.....	40
4.1.1. Charakterystyka kliniczna podgrupy chorych w pierwszej linii leczenia.....	42
4.1.2. Charakterystyka kliniczna podgrupy chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii i/lub radioterapii .....	44
4.2. Ocena skuteczności mobilizacji .....	46
4.2.1. Ocena skuteczności mobilizacji w podgrupie chorych w pierwszej linii leczenia.....	46
4.2.2. Ocena skuteczności mobilizacji w podgrupie chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii i/lub radioterapii .....	52
4.2.3. Ocena funkcji graftu po 3, 6 i 12 miesiącach po leczeniu .....	54
4.2.4. Ocena skuteczności mobilizacji w zależności od dawkowania G- CSF.....	55
4.3. Ocena bezpieczeństwa ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami Ara- C.....	55
4.4. Skuteczność i bezpieczeństwo mobilizacji wśród chorych dializowanych.....	58
5. DYSKUSJA.....	58
5.1. Dyskusja .....	58
5.2. Implikacje kliniczne.....	63
5.3. Ograniczenia pracy.....	64
6. WNIOSKI.....	65
7. PIŚMIENNICTWO.....	66
8. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	73
8.1. Odpis opinii Komisji Bioetycznej nt. przeprowadzenia badania.....	74

## SPIS RYCIN ZAMIESZCZONYCH W TEKŚCIE

Nr ryciny	Opis ryciny	Str.
<b>Rycina 1.</b>	Ogólny zarys strategii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego	20
<b>Rycina 2.</b>	Schemat protokołu mobilizacji	37
<b>Rycina 3.</b>	Wykres korelacji ilości cykli chemioterapii vs sumy zebranych komórek CD34+.	41
<b>Rycina 4.</b>	Porównanie sumy zebranych komórek CD34+ w grupie nowozdiagnozowanych chorych i chorych z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji.	42
<b>Rycina 5</b>	Liczba aferez – chorzy, którzy zebrali $>6 \times 10^6$ CD34+ vs $<10^6$ CD34+	50
<b>Rycina 6</b>	Suma zebranych komórek CD34+ – chorzy, którzy zebrali $>6 \times 10^6$ CD34+ vs $<10^6$ CD34+	50
<b>Rycina 7</b>	Liczba i odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej w dniu aferezy – chorzy, którzy zebrali $>6 \times 10^6$ CD34+ vs $<10^6$ CD34+	51

## SPIS TABEL ZAMIESZCZONYCH W TEKŚCIE

Nr tabeli	Opis tabeli	Str.
<b>Tabela 1.</b>	Kryteria rozpoznania uszkodzeń narządowych w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego	15
<b>Tabela 2.</b>	Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu i szpiczaka bezobjawowego	17
<b>Tabela 3.</b>	Kliniczna klasyfikacja nowotworów z komórki plazmatycznej wg WHO.	18
<b>Tabela 4.</b>	Podsumowanie badań dotyczących mobilizacji z wykorzystaniem arabinozydu cytozyny.	32
<b>Tabela 5.</b>	Charakterystyka badanej grupy	43
<b>Tabela 6.</b>	Podsumowanie historii leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji.	46
<b>Tabela 7.</b>	Parametry kolekcji kkm w grupie chorych w pierwszej linii leczenia.	49
<b>Tabela 8.</b>	Podsumowanie parametrów aferez w obydwu grupach.	53
<b>Tabela 9.</b>	Działania niepożądane w trakcie ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami AraC.	57

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

SKRÓT	WYJAŚNIENIE
<b>Ara-C</b>	Arabinozyd cytozyny
<b>G-CSF</b>	Czynnik wzrostu kolonii granulocytów
<b>CTCAE</b>	(ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) – powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych
<b>AE</b>	(ang. <i>Adverse Event</i> ) – zdarzenie niepożądane
<b>aSCT</b>	(ang. <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> ) – autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych
<b>SzP</b>	Szpiczak Plazmocytowy
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>EBMT</b>	(ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> ) – Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Szpiku i Krwi
<b>kkm</b>	Krwiotwórcze komórki macierzyste
<b>HD-Mel</b>	(ang. <i>High Dose Melphalan</i> ) – wysokodawkowany melfalan
<b>Cy</b>	Cyklofosfamid
<b>DMSO</b>	dimetylosulfotlenek
<b>IMWG</b>	(ang. <i>International Myeloma Working Group</i> ) – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Plazmocytoowego
<b>WMDA</b>	(ang. <i>World Marrow Donor Association</i> ) – Światowe Stowarzyszenie ds. Dawstwa Szpiku
<b>PR, VGPR</b>	(ang. <i>Partial response, Very Good Partial Response</i> ) – odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa
<b>CR</b>	(ang. <i>Complete Remission</i> ) – remisja całkowita
<b>(c)MNC, cMNC</b>	(ang. <i>(continuous) mononuclear cell collection</i> ) – (ciągły)
<b>SD</b>	protokół kolekcji komórek jednojądrowych
<b>OR</b>	(ang. <i>Stable disease</i> ) – stabilizacja choroby
<b>CT, TK</b>	(ang. <i>Odds Ratio</i> ) – iloraz szans
<b>HRCT</b>	(ang. <i>Computed Tomography</i> ) – tomografia komputerowa (ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i> ) – tomografia



---

<b>PET-CT</b>	komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. <i>Positron emission tomography – computed</i>
<b>MRI</b>	<i>tomography</i> ) – badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ) – obrazowanie
<b>VTD</b>	rezonansu magnetycznego (ang. <i>Velcade Talidomide Dexamethasone</i> ) – Velcade
<b>VCD</b>	(Bortezomib) Talidomid, Deksametazon (ang. <i>Velcade Cyclophosphamide Dexamethasone</i> ) –
<b>VD</b>	Velcade (Bortezomib) Cyklofosfamid Deksametazon (ang. <i>Velcade Dexamethasone</i> ) – Velcade (Bortezomib
<b>DVd</b>	Deksametazon (ang. <i>Daratumumab Velcade dexamethasone</i> ) –
<b>CTD</b>	Daratumumab Velcade(Bortezomib) Deksametazon
<b>PAD</b>	Cyklofosfamid Talidomid Deksametazon
<b>KRD</b>	Bortezomib Doksorubicyna Deksametazon
<b>VDT-PACE</b>	Karfilzomib Lenalidomid Deksametazon Bortezomib Deksametazon Talidomid Cisplatyna Doksorubicyna Cyklofosfamid Etopozyd

---

## STRESZCZENIE

### Streszczenie w języku polskim

**Wprowadzenie:** Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (aHSCT) jest standardową opcją terapeutyczną u wszystkich kwalifikujących się chorych rozpoczynających leczenie szpiczaka plazmocytozy. Pomimo rozwoju nowych leków, wysokodawkowana chemioterapia pozostaje standardowym leczeniem konsolidującym remisję, a także cenną opcją terapeutyczną w sytuacji nawrotu choroby. W celu wykonania AHSCT konieczne jest pobranie komórek krwiotwórczych od pacjenta. Mobilizacja jest zazwyczaj przeprowadzana wewnątrzszpitalnie, ze względu na ryzyko powikłań związanych z zabiegiem.

**Cel:** Celem pracy jest ocena skuteczności ambulatoryjnej mobilizacji 0,8g/m<sup>2</sup> Ara-C i G-CSF.

**Materiał i metodyka:** Retrospektywna analiza danych 113 pacjentów, którzy przebyli ambulatoryjną mobilizację małymi dawkami Ara-C w jednym ośrodku. Dane analizowano w podgrupie chorych nowozdiagnozowanych i leczonych wieloma liniami chemio/radio-terapii.

**Wyniki:** Kolekcja komórek krwiotwórczych była skuteczna u 94% pacjentów, w tym u 100% pacjentów w pierwszej linii leczenia i 69,5% w grupie chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii. Średnia liczba zebranych komórek wyniosła 10,65x10<sup>6</sup> komórek CD34+/kg w całej badanej populacji. 97% pacjentów zostało poddanych aferezie z dostępu obwodowego. Średnia liczba aferez wyniosła 1,48 sesji.

Chemioterapia była dobrze tolerowana. W grupie pacjentów pierwszej linii, nikt nie wymagał hospitalizacji, przetoczeń preparatów krwiopochodnych, leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Zgłaszano jedynie łagodne działania niepożądane,

przede wszystkim związane z przyjmowaniem czynnika wzrostu granulocytów. W grupie chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii, jeden pacjent rozwinął trombocytopenię 4 stopnia wg CTCAE v.5.0.

**Wnioski:** Ambulatoryjna mobilizacja małymi dawkami Ara-C i G-CSF jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów w pierwszej linii leczenia. Procedura jest także cenną opcją terapeutyczną dla chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii, ale wymaga częstszego monitorowania.

**Słowa kluczowe:** szpiczak, mobilizacja, chemomobilizacja, ambulatoryjna, bezpieczeństwo, skuteczność

## English summary

**Title:** Ambulatory mobilization with low-dose Ara-C + G-CSF in patients with multiple myeloma – assessment of efficacy and safety.

**Objective:** Autologous stem cell transplantation (aHSCT) is a standard treatment strategy in eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Even in the era of novel agents, high dose treatment remains a standard consolidation therapy and a valuable option in relapse setting.

**Aim:** We aimed to assess safety and efficacy of ambulatory mobilization with 0.8g/m<sup>2</sup> cytarabine and G-CSF.

**Methods:** Retrospective analysis of 113 patients who underwent outpatient mobilization with low-dose cytarabine in single center. Data were analyzed in subgroup of newly diagnosed patients and heavily pretreated.

**Results:** Stem cell collection was successful in 94% of patients, 100% in newly diagnosed and 69,5% in heavily pretreated patients, with mean collection of 10,65x10<sup>6</sup> CD34+cells/kg for the whole study population. 97% of patients underwent successfully apheresis via peripheral vein access. Mean number of aphereses was 1.48 sessions.

Chemotherapy was well tolerated. In the group of patients in first-line treatment, no one required hospitalization, transfusion of blood products, antimicrobial treatment. All AEs were reported as grade 1 – 2 according to CTCAE v.5.0. In heavily pretreated group one patient was diagnosed with grade 4 thrombocytopenia.

**Conclusions:** Outpatient mobilization with low dose cytarabine and G-CSF with collection without central venous catheter insertion is effective and safe procedure for newly diagnosed patients. Procedure is also feasible for heavily pretreated patients, but requires some additional monitoring.

**Key words:** myeloma, mobilization, chemomobilization, outpatient, safety, efficacy

## 1. WSTĘP

### 1.1. Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozowego

Szpiczak plazmocytozowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych, a więc dojrzałych limfocytów B, posiadających zrekombinowany łańcuch ciężki immunoglobuliny i zdolność wytwarzania białka monoklonalnego. Szpiczak plazmocytozowy (SzP) stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych<sup>1</sup>. Szacuje się, że globalna zapadalność wynosiła 160 000 przypadków, a śmiertelność 106 000 pacjentów w roku 2018<sup>2</sup>. W Europie, zapadalność szacowana jest na 4,5 – 6/100 000/rok. Dane polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów podają 1 583 nowych zachorowań w roku 2018, co wydaje się być obarczone istotnym niedoszacowaniem – według danych opublikowanych przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz), Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) odnotował w 2016 roku ponad 2 000 nowych rozpoznań<sup>3</sup>.

Ryzyko zachorowania na SzP wzrasta progresywnie z wiekiem. Większość przypadków (90%) rozpoznawana jest u chorych powyżej 50r.ż., a mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 70 lat<sup>3</sup>. Choroba występuje częściej u mężczyzn, stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,5:1. Nieco zwiększone ryzyko zachorowania obserwuje się wśród krewnych osób chorych<sup>3</sup>.

Istnieje zidentyfikowany stan przednowotworowy – nie-IgM gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (non-IgM MGUS – non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance). Stan ten charakteryzuje się obecnością białka M w surowicy w stężeniu <30G/L, obecnością klonalnych plazmocytozów w szpiku stanowiących <10% jego

utkania oraz brakiem uszkodzeń narządowych definiujących objawowego szpiczaka plazmocytoowego. Przebieg jest bezobjawowy. Ryzyko progresji do szpiczaka plazmocytoowego lub innej dyskrazji plazmocytoowej wynosi około 1% na rok, wyodrębnione zostały konkretne czynniki ryzyka progresji obejmujące stężenie i rodzaj białka M, stosunek stężeń łańcuchów lekkich w surowicy, a także czynniki cytogenetyczne i immunofenotypowe<sup>3,4</sup>.

Rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego opiera się na współwystępowaniu cech morfologicznych, immunologicznych, radiologicznych i klinicznych. Kryteria rozpoznania obejmują parametry biochemiczne, w tym obecność białka M, nieprawidłowe stężenia łańcuchów lekkich, badanie histopatologiczne szpiku – odsetek plazmocytoów, badania immunofenotypowe oraz cytogenetyczne szpiku, badania obrazowe układu kostnego oraz ocenę obecności uszkodzeń narządowych, charakterystycznych dla szpiczaka plazmocytoowego (kryteria SLiM CRAB). Szczegółowe kryteria rozpoznania szpiczaka objawowego i pozostałych postaci choroby, zgodne z IMWG (International Myeloma Working Group), przedstawiono w Tabelach 1 i 2. W Tabeli 3 przedstawiono kliniczną klasyfikację nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wg WHO. Ustalenie dokładnego rozpoznania jest kluczowe dla dalszego postępowania i decyzji o rozpoczęciu immunochemioterapii.

**Tabela 1. Kryteria rozpoznania uszkodzeń narządowych w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego<sup>1,3</sup>**

C (calcium – wapń)	Stężenie wapnia skorygowanego w
--------------------	---------------------------------

	surowicy > 2,75mmol/l lub >0,25mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej
R (Renal insufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy > 2mg/dl lub klirens kreatyniny < 40ml/min
A (Anemia – niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny < 10g/dl lub 2g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej
B (Bone – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym radiogramie lub CT lub PET-CT
S (Sixty – 60)	Odsetek klonalnych plazmocytów w biopsji tkankowej
Li (light chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego metodą opartą o użycie przeciwciał poliklonalnych co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego wynosi co najmniej 100 mg/l
M (MRI – rezonans magnetyczny)	Obecność co najmniej 2 ognisk osteolitycznych w badaniu MRI kośćca, każde wielkości co najmniej 5mm



**Tabela 2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu i szpiczaka bezobjawowego<sup>1,3-5</sup>**

MGUS	Białko monoklonalne IgA lub IgG w surowicy < 30g/l	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10% Oraz Brak SLiMCRAB i amyloidozy
MGUS IgM	Białko monoklonalne IgM w surowicy < 30g/l	Odsetek klonalnych limfoplazmocytów < 10% Oraz Brak niedokrwistości, limfadenopatii lub innych objawów choroby limfoproliferacyjnej
MGUS kappa lub lambda	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) <0,26 lub > 1,65 Oraz	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10% Oraz Brak SLiMCRAB i amyloidozy

	<p>Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich</p> <p>Oraz</p> <p>Brak gammapatii łańcucha lekkiego w immunofiksacji</p> <p>Oraz</p> <p>Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu &lt;500mg/24h</p>	
<p>Szpiczak bezobjawowy</p>	<p>Białko monoklonalne (IgA lub IgM) w surowicy <math>\geq 30\text{g/l}</math> lub białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <math>\geq 500\text{mg}/24\text{h}</math></p>	<p>Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10 – 60%</p> <p>Oraz</p> <p>Brak SLiMCRAB i amyloidozy</p>

**Tabela 3. Kliniczna klasyfikacja nowotworów z komórki plazmatycznej wg WHO.<sup>4</sup>**

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)	
Szpiczak plazmatycznokomórkowy	<p>Szpiczak bezobjawowy (tłący)</p> <p>Szpiczak niewydzielający</p> <p>Białaczka plazmatycznokomórkowa</p>

Guz plazmatycznokomórkowy	Izolowany szpiczak kości Pozaszpikowy guz plazmatycznokomórkowy
Choroby z odkładania immunoglobulin	Amyloidoza pierwotna Choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich
Szpiczak z osteosklerozą – zespół POEMS	

## 1.2. Ogólne zasady leczenia chorych na szpiczaka plazmacytowego

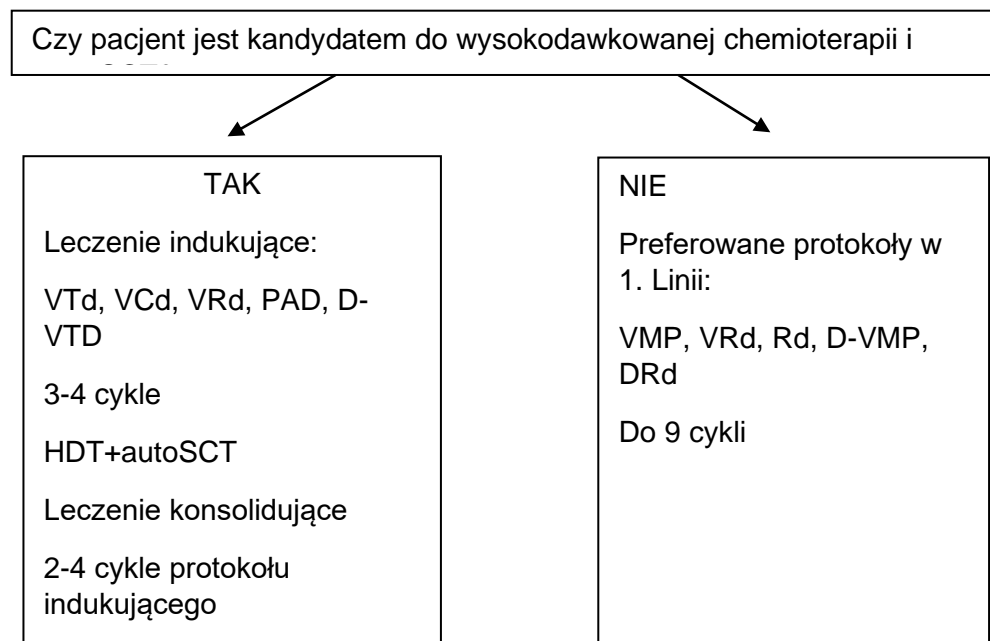
Kluczowym krokiem przed wyborem odpowiedniej strategii leczenia jest wstępna kwalifikacja do wysokodawkowanej chemioterapii (HDT, high dose therapy) wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (kkm). Kwalifikujący się chorzy, otrzymują chemioterapię indukującą remisję, a następnie wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą przeszczepieniem własnych kkm i leczenie konsolidujące i/lub podtrzymujące.

Leczeniem indukującym preferowanym w tej grupie chorych są schematy oparte na bortezomibie (V), talidomidzie (T), cyklofosfamidzie (C), deksametazonie (d), lenalidomidzie (R), daratumumabie (D), takie jak: VTd, VCd, VRd, D-VTd, PAD (bortezomib, antracyklina, deksametazon)<sup>1,3</sup>.

Chorzy niekwalifikujący się do HDT leczeni są immunochemioterapią, bez intencji podawania mieloablacyjnej chemioterapii. W tej grupie chorych znajdują się osoby starsze (umowną granicą wieku jest 70 r.ż.), prezentujące gorszą sprawności ogólną (Karnofsky score < 90%), z

istotnymi chorobami towarzyszącymi (HCT-CI > 2pkt). Preferowane schematy leczenia indukującego w tej grupie chorych to: VMP (bortezomib, melfalan w małych dawkach, prednizon), VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), D-VMP (daratumumab + VMP), DRd (daratumumab +Rd)<sup>1,3</sup>. Ogólny zarys strategii leczenia chorych na SzP przedstawiono na Schemacie 1.

### Rycina 1. Ogólny zarys strategii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego



#### 1.3. Rola auto-SCT w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej stanowi złoty standard leczenia konsolidującego remisję u wszystkich kwalifikujących się chorych na szpiczaka plazmocytoowego<sup>1,3</sup>.

Ostatnie dwie dekady zaowocowały istotnym postępem w

leczeniu noworozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego. Do szerokiego stosowania dołączały kolejne nowe leki. Począwszy od inhibitorów proteasomu (bortezomib), które w schematach trójlekowych z lekami immunomodulującymi (talidomid), przyczyniły się do znaczącego wzrostu odsetka remisji do 89 – 97%, w tym 33 – 48% całkowitych remisji, a także wydłużenia czasu wolnego od progresji (PFS) do ponad 4 lat oraz całkowitego przeżycia 4-letniego powyżej 80%<sup>6,7</sup>. Następnie, włączenie do schematów leczenia pierwszej linii lenalidomidu, spowodowało dalszy wzrost odsetka głębokich remisji z wysokim odsetkiem chorych uzyskujących negatywizację mierzalnej choroby resztkowej (MRD)<sup>8,9</sup>. Dalsze zwiększanie skuteczności leczenia indukującego związane było z coraz szerszym wykorzystaniem kolejnych grup nowych leków takich jak karfilzomib<sup>10</sup> – będący kolejną generacją inhibitorów proteasomu oraz przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 – daratumumabu<sup>11</sup>.

Pomimo spektakularnego rozwoju w zakresie dostępnych leków, wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-SCT pozostaje standardową strategią leczenia konsolidującego remisję, mającą istotny wpływ na całkowite przeżycie (OS)<sup>1,5,12–14</sup>. Postęp w leczeniu indukującym remisję u chorych na noworozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego, skutkowało zwiększeniem odsetka chorych uzyskujących głębokie remisje, co powiększyło grono pacjentów kwalifikujących się do wysokodawkowej terapii i poprawiało długoterminowe wyniki leczenia.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, auto-SCT znajduje także

zastosowanie u chorych na nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, pozostając szczególnie istotną opcją terapeutyczną w przypadku ograniczonego dostępu do nowoczesnych leków<sup>1</sup>.

Szpiczak plazmocytowy stanowi obecnie najczęstsze wskazanie do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-SCT na świecie<sup>15,16</sup>. Zgodnie z raportem EBMT, rejestrowanych jest blisko 24 000 autologicznych przeszczepień rocznie, ze stałym rocznym wzrostem tej liczby o 5%<sup>17,18</sup>.

Mobilizacja autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi nieodłączny element procedury wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej auto-SCT. Wraz z rosnącą liczbą chorych kwalifikowanych do auto-SCT, wzrasta liczba mobilizacji oraz kolekcji krwiotwórczych komórek macierzystych (kkm), a także pojawia się konieczność krioprezerwacji i przechowywania kkm. Pomimo rosnącego zapotrzebowania na kkm do celów przeszczepowych, idealny schemat ich mobilizacji pozostaje wciąż niezdeterminowany.

## **1.4. Podstawy teoretyczne i strategie mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych**

### **1.4.1. Podstawy teoretyczne**

Podanie choremu jego własnych macierzystych komórek krwiotwórczych zabezpiecza go przed poważnymi skutkami długotrwałej aplazji szpiku wywołanej wysokodawkowaną chemioterapią, jest zatem nieodłącznym elementem tej procedury

lecniczej. Można wyróżnić dwa źródła pozyskiwania komórek do celów przeszczepowych: aspiracja z talerza kości biodrowej oraz separacja z krwi obwodowej<sup>19</sup>. W celach autotransplantacji, preferencyjnie wykorzystuje się komórki z krwi obwodowej. Procedura mobilizacji i kolekcji drogą leukaferozy jest mniej obciążająca dla chorego niż aspiracja szpiku, a ponadto komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej charakteryzują się krótszym czasem wszczepiania do niszy szpikowej, repopulacji i odnowy hematologicznej<sup>19-21</sup>. Krwiotwórcze komórki macierzyste charakteryzują się ekspresją antygenu CD34 na swojej powierzchni, co pozwala na stosunkowo łatwą ocenę ich liczby metodą cytometrii przepływowej.

W standardowych warunkach, krwiotwórcze komórki macierzyste występują w krwi obwodowej w bardzo niewielkim odsetku, stąd kolekcja kkm musi zostać poprzedzona spowodowaniem hiperplazji i uwolnienia kkm ze szpiku do krwi obwodowej, czyli procesem mobilizacji. Separacja odbywa się metodą leukaferozy. Pobrany materiał może zostać poddany krioprezewacji z wykorzystaniem DMSO. Minimalna liczba komórek zapewniająca wszczepienie i rozpoczęcie funkcji krwiotwórczej szpiku została ustalona jako  $2 \times 10^6$  komórek CD34+ na kg masy ciała biorcy<sup>19,21</sup> – aczkolwiek uzyskiwano wszczepienia także przy wykorzystaniu niższej liczby własnych komórek krwiotwórczych<sup>22</sup>.

Podstawy molekularne mobilizacji nie zostały dotychczas w pełni poznane. Udział w procesie biorą białka adhezyjne, P/E

selektyny, enzymy proteolityczne (katepsyna G, elastaza, metaloproteinazy), chemokiny takie jak IL-8, G-CSF, jak również wzajemne oddziaływania osi chemokin SDF-1 (stromal derived factor 1) oraz CXCR4<sup>20</sup>.

Podstawowym lekiem stosowanym obecnie w celu promowania uwolnienia komórek CD34+ do krwi obwodowej jest czynnik wzrostu kolonii granulocytów G-CSF. Promuje on proliferację komórek szpiku, ale także wpływa na ich uwalnianie z niszy w szpiku do krwi obwodowej z wykorzystaniem wspomnianych wyżej mechanizmów<sup>20</sup>. W przypadku chorych poddawanych chemioterapii wykorzystanie samego G-CSF wiąże się z gorszymi wynikami mobilizacji w porównaniu do chemomobilizacji – gdzie chorzy otrzymują cykl chemioterapii mobilizującej, a następnie G-CSF.

Pomimo stale rosnącej liczby kolekcji kkm, nie został dotychczas ustalony jeden standard mobilizacji u chorych przygotowywanych do przeszczepień autologicznych<sup>1,19</sup>. Istnieje kilka głównych strategii, rekomendowanych przez EBMT, różniących się znacznie pod względem toksyczności, skuteczności a także kosztów. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Szpiku (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) wyróżniamy mobilizację samym czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), chemomobilizację oraz mobilizację z wykorzystaniem pleryksaforu<sup>19</sup>. Wybór schematu mobilizacji uzależniony jest od liczby planowanych przeszczepień



(jedno vs dwa jako leczenie tandemowe, lub na wypadek nawrotu choroby w późniejszym czasie), historii dotychczasowego leczenia, charakterystyki pacjenta w kwestii czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji, praktyki ośrodka, kwestii organizacyjnych i aspektów efektywności kosztowej.

#### **1.4.2. Czynniki ryzyka niepowodzenia mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych**

Niepowodzenie mobilizacji można zdefiniować jako brak możliwości uzyskania drogą aferezy minimalnej pożądanej do celów przeszczepowych ilości komórek CD34+ lub zmobilizowanie do krwi obwodowej  $<10$  komórek CD34+/ $\mu$ L. Najważniejsze czynniki ryzyka niepowodzenia mobilizacji to:

- wiek powyżej 60 lat
- stopień zaawansowania choroby podstawowej (w tym odpowiedź na stosowane leczenie)
- liczba i rodzaj wcześniejszych linii chemioterapii
- stosowanie niektórych leków np. melfalan, lenalidomid, fludarabina, w tym wcześniejsze leczenie wysokodawkowaną chemioterapią
- radioterapia
- niska liczba krążących komórek CD34+ we krwi obwodowej po mobilizacji

- niekiedy niska liczba płytek krwi uważana jest za czynnik ryzyka<sup>21</sup>.

#### **1.4.3. Mobilizacja samym G-CSF**

Mobilizacja z wykorzystaniem samego G-CSF stanowi bezpieczną metodę, z łatwo przewidywalnym momentem wyrzutu kkm do krwi obwodowej, a tym samym z łatwym do wyznaczenia terminem kolekcji komórek. Jest schematem możliwym do przeprowadzenia całkowicie ambulatoryjnie. Niestety, w kontekście chorych starszych, leczonych wstępnie chemioterapią, w tym nowymi lekami przeciwszpiczakowymi, związany jest z najwyższym odsetkiem nieudanych mobilizacji<sup>23,24</sup>. W zależności od docelowej liczby komórek, odsetek nieudanych mobilizacji może sięgać nawet 80% chorych (Micallef et al. 2013, cel  $5 \times 10^6$  komórek CD34+)<sup>24</sup>. Nieskuteczność mobilizacji może potencjalnie odwlekać czas do przeszczepienia, a więc wydłużać okres, w którym chory pozostaje bez leczenia przeciwnowotworowego. Rekomendacje EBMT sugerują tę strategię mobilizacji dla chorych bez czynników ryzyka nieudanej mobilizacji, młodszych, nieleczonych wcześniej onkologicznie<sup>19</sup>.

#### **1.4.4. Chemomobilizacja**

Strategią mającą potencjalizować działanie czynnika wzrostu granulocytów, jest dołączenie do G-CSF chemioterapeutyku<sup>25</sup>. Włączenie G-CSF następuje po podaniu chemioterapii mobilizującej

kkm lub będącej elementem schematu leczenia choroby podstawowej. Mechanizm efektu podania cytostatyku jako elementu mobilizacji kkm nie został dotychczas do końca wyjaśniony. Uznaje się, że wywołanie przejściowej supresji szpiku, a następnie podanie G-CSF zwiększa wyrzut krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku do krwi obwodowej w fazie jego regeneracji<sup>19</sup>.

W ramach chemomobilizacji zastosowanie znalazło wiele cytostatyków. W licznych badaniach wykazano różne odsetki udanych mobilizacji sięgające nawet 90%<sup>26-33</sup>. Strategie chemomobilizacji obciążone są licznymi działaniami niepożądanymi, wynikającymi bezpośrednio z supresji szpiku. Często występują cytopenie, w tym neutropenia i małopłytkowość, wymagające hospitalizacji celem przetoczenia preparatów krwiopochodnych. W związku z występowaniem neutropenii, częstsze są infekcje, w tym gorączka neutropeniczna, a zatem konieczność antybiotykoterapii i hospitalizacji.

Czas wyrzutu kkm do krwi obwodowej nie jest tak precyzyjnie przewidywalny jak w przypadku mobilizacji samym czynnikiem wzrostu. Należy systematycznie kontrolować odsetek komórek CD34+ w krwi obwodowej, aby uchwycić optymalny moment rozpoczęcia kolekcji. Stanowi to oczywistą niedogodność w planowaniu aferez, co wpływa także na koszty i optymalizację wykorzystania zasobów centrów przeprowadzających kolekcje kkm. Kolejną wadą chemomobilizacji jest zwiększona częstość występowania przedłużonej neutropenii i powikłań infekcyjnych, konieczność ich leczenia przedłuża czas do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia, a tym samym

wydłuża czas, w którym chory pozostaje bez leczenia choroby podstawowej.

Cytostatykiem uważanym za standardowy element mobilizacji u chorych na szpiczaka plazmocytozy jest cyklofosfamid<sup>3,19</sup>. Stosowany jest w różnych dawkach, zwykle 1 – 4g/m<sup>2</sup>. Zostało potwierdzone w licznych badaniach prospektywnych, że zwiększa skuteczność mobilizacji i kolekcji kkm, jednakże odsetek nieudanych mobilizacji wciąż pozostaje istotny<sup>23,32,34</sup>. Większość pacjentów uzyskuje ilość kkm adekwatną do przeprowadzenia jednego przeszczepienia, ale 20 – 40% pacjentów nie uzyskuje rezerwy do przeszczepienia tandemowego lub w nawrocie<sup>35</sup>. Odsetek ten zależy między innymi od dawki Cy.

Podnoszona jest także aktywność Cy wobec komórek szpiczakowych, jednakże korzyści w kontroli choroby podstawowej, wynikające z zastosowania Cy w ramach mobilizacji nie zostały jednoznacznie potwierdzone<sup>23</sup>. Badania retrospektywne nie potwierdziły jego wpływu na PFS i OS<sup>26,36</sup>. Powszechne przekonanie o potencjale działania przeciwnowotworowego Cy stosowanego w mobilizacji nie znajduje odzwierciedlenia w wynikach badań – co więcej w niektórych badaniach wykazano lepsze przeżycie grup stosujących niższe dawki cyklofosfamidu.

#### **1.4.5. Wykorzystanie pleryksaforu**

Pleryksafor jako odwracalny antagonist receptoru chemokinowego CXCR4 powoduje zerwanie wiązania ligandu blokującego receptor CXCR4. Skutkuje to uwolnieniem do krwi obwodowej zarówno dojrzałych, jak i progenitorowych komórek CD34+ hematopoezy.

W ramach mobilizacji kkm stosowany jest w skojarzeniu z G-CSF i/lub chemioterapią (jako element chemomobilizacji). Jego stosowanie możliwe jest w przypadku próby remobilizacji po nieudanej mobilizacji w wywiadach lub ratunkowo, w przypadku wysokiego ryzyka nieudanej mobilizacji, jeżeli do 16 dnia mobilizacji liczba krążących komórek CD34+ nie przekracza 10/ $\mu$ L.

Pleryksafor podawany jest drogą podskórną, wymaga ścisłego, godzinowego schematu dawkowania przed planowaną aferezą, w warunkach polskich podawany jest w ramach hospitalizacji. Cena leku znacząco wpływa na koszty całej procedury mobilizacji.

Dodanie pleryksaforu do schematu mobilizacji zwiększa jego skuteczność – w porównaniu z samym G-CSF, do 70% mobilizacji skutkuje adekwatną kolekcją kkm. Jednocześnie wynika z tego, że do 30% pacjentów pozostaje bez materiału przeszczepowego, pleryksafor nie wydaje się zatem definitywnym rozwiązaniem problemu nieskutecznej mobilizacji<sup>33,34</sup>. Dodatkowo, zbiórka pożądaney liczby komórek związana jest z większą średnią liczbą aferez, co wiąże się z większą objętością mrożonego graftu, z użyciem większej sumarycznej ilości DMSO, co zwiększa toksyczność materiału przeszczepowego<sup>37</sup>.

### **1.5. Mobilizacja z użyciem arabinozydu cytozyny**

Dodanie chemioterapeutyku do G-CSF zwiększa potencjał mobilizacji, co zostało udowodnione w licznych badaniach. Podobną korzyść dla zastosowania cytarabiny, po raz pierwszy, w sposób prospektywny i randomizowany potwierdzono w badaniu przeprowadzonym dla łącznej dawki 1,6g/m<sup>2</sup> przez Czerw i wsp. W ramieniu z Ara-C aż 95% pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozowego uzyskało >5x10<sup>6</sup> CD34+/kg, co było docelową ilością komórek do tandemowego przeszczepienia w badaniu. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny – w ramieniu z AraC, żaden z pacjentów nie rozwinął gorączki neutropenicznej, jednakże aż 35% pacjentów wymagało przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych.

W innych badaniach, porównywano zarówno prospektywnie jak i retrospektywnie mobilizację z Ara-C i cyklofosfamidem. Badania te podsumowano w Tabeli 4. We wszystkich wymienionych analizach, zastosowano całkowitą dawkę w przedziale 1,2 do 2,4 g/m<sup>2</sup>. Mobilizacje były prowadzone w szpitalu, z wyjątkiem jednego badania, w którym mobilizacja była przeniesiona częściowo do trybu ambulatoryjnego. W każdym opracowaniu potwierdzono wysoką skuteczność mobilizacji z arabinozydem cytozyny – odsetek udanych kolekcji 95% – 100%. Mobilizacje charakteryzowały się dobrym profilem bezpieczeństwa, nie obserwowano przedłużonej neutropenii, jednakże występowały cytopenie stopnia 3 i 4, niekiedy z koniecznością przetaczania preparatów krwinek płytkowych oraz infekcje z koniecznością leczenia

przeciwdrobnoustrojowego. Dane kliniczne pokazują, że w zakresie dawek 1,2 do 2,4 g/m<sup>2</sup> skuteczność kliniczna wzrasta wraz z redukcją dawki<sup>27–30,38–40</sup>. Dodatkowo mniejsze dawki wiążą się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Nie wiadomo jak niskie dawki chemioterapii są wystarczające dla skutecznej mobilizacji komórek krwiotwórczych.

Doskonałe wyniki udanych mobilizacji z zastosowaniem Ara-C, skłoniły do dalszej redukcji dawki cytarabiny, co przedstawiono w poniższej pracy.

**Tabela 4. Podsumowanie badań dotyczących mobilizacji z wykorzystaniem arabinozydu cytozyny.**

Badanie	Jelinek et al. 2019	Callera et al. 2019	Bogucka – Fedorczyk et al. 2020	Czerw et al. 2019	Giebel et al. 2013
Rodzaj	Retrospektywne	Prospektywne	Retrospektywne	Randomizowane	Retrospektywne
Ramiona	AraC 1,6g/m <sup>2</sup> vs ID-Cy+G-CSF	AraC 1,6g/m <sup>2</sup>	Ara-C 1,6g/m <sup>2</sup> vs LD/ID-Cy + G-CSF	Ara-C 1,6g/m <sup>2</sup> vs G-CSF	Ara-C 1,6g/m <sup>2</sup> vs ID-Cy + G-CSF
Liczba chorych w ramieniu Ara-C	40 (tylko SzP)	48 (tylko SzP)	46 (tylko SzP)	44 (tylko SzP)	39 (tylko SzP)
Skuteczność w ramieniu AraC	98% > 10mln kom. CD34+ 100% > 2mln kom. CD34+	98% > 5mln kom. CD34+	98% > 4mln kom. CD34+ 2% niepowodzenie mobilizacji	98% > 5mln kom. CD34+	95% > 4mln kom. CD34+ 97% > 2mln kom. CD34+
Bezpieczeństwo	20% neutropenia 4st. 13% antybiotykoterapia 50% trombocytopenia 4st.	Brak neutropenii 3 i 4st. 16% przetoczenia kkp 15% przetoczenia kkc 8% infekcje	15% przetoczenia kkp 12% przetoczenia kkc 8% infekcje	9% neutropenia 3st. 25% neutropenia 4st. 12% trombocytopenia 3st. 21% trombocytopenia 4st.	Nie występowała gorączka neutropeniczna 35% przetoczenia kkp
Tryb	stacjonarna	Częściowo ambulatoryjna – hospitalizacja dni 1-3; rehospitalizacja od dnia 13	stacjonarna	stacjonarna	stacjonarna
Badanie	Kruzel et al. 2012	Calderon – Cabrera et al. 2015			
Rodzaj	Retrospektywne	Retrospektywne			
Ramiona	AraC 1,6g/m <sup>2</sup> vs AraC 2,4g/m <sup>2</sup> +G-CSF	AraC 1,2g/m <sup>2</sup>			
Liczba chorych w ramieniu Ara-C	8 vs. 6 Chorzy na SzP i chłoniaki	33 Chorzy na chłoniaki			
Skuteczność w ramieniu AraC	100% w obydwu grupach	96,8% >2mln kom. CD34+			
Bezpieczeństwo	Przetoczenia kkp 71,5% Przetoczenia kkc 42,8% Gorączka neutropeniczna 0	2 pacjentów wymagało hospitalizacji (gorączka neutropeniczna, krwawienie)			
Tryb	stacjonarna	Ambulatoryjny z użyciem wkłucia centralnego			

Ara-C – arabinozyd cytozyny; ID/LD-Cy – pośrednia dawka/mała dawka cyklofosfamidu; SzP – szpiczak plazmocytowy; G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; kkp – koncentrat krwinek płytkowych; kkc – koncentrat krwinek czerwonych



## **2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY**

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami arabinozydu cytozyny i G-CSF u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dotychczas stosowane dawki arabinozydu cytozyny charakteryzowały się wysokim odsetkiem udanych mobilizacji, ale obarczone były działaniami niepożądanymi uniemożliwiającymi przeprowadzenie takiego leczenia w trybie całkowicie ambulatoryjnym.

W niniejszej pracy zaproponowano ocenę ambulatoryjnej mobilizacji obniżonymi dawkami AraC, tak, aby zredukować ryzyko działań niepożądanych, a utrzymać wysoką skuteczność mobilizacji kkm. W piśmiennictwie nie odniesiono się dotychczas do tak niskich dawek AraC w protokole mobilizacji u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W piśmiennictwie nie opisano dotychczas mobilizacji z wykorzystaniem AraC w trybie ambulatoryjnym.

## **3. MATERIAŁ I METODY**

### **3.1. Badana populacja**

Przeprowadzono jednośrodkową, retrospektywną analizę wyników pacjentów zakwalifikowanych do ambulatoryjnej mobilizacji kkm w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM w okresie pomiędzy czerwcem 2016 a styczniem 2020r. Zidentyfikowano 113 chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy przebyli ambulatoryjną mobilizację kkm małymi dawkami AraC i G-CSF. Z powyższej grupy, wyodrębniono 2 podgrupy. Pierwszą z nich stanowiły osoby nowozdiagnozowane, leczone pierwszą linią leczenia, które uzyskały co najmniej częściową odpowiedź na

zastosowane leczenie indukujące. W drugiej grupie znalazły się osoby leczone wieloma liniami chemioterapii i/lub radioterapii, lub osoby, które nie uzyskały co najmniej częściowej remisji. Szczegółowe kryteria analizy w podgrupach zostały opisane poniżej.

### **3.1.1. Kryteria analizy w podgrupach**

Chorzy nowozdiagnozowani:

- Pacjenci zakwalifikowani do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem kkm w pierwszej co najmniej częściowej remisji (PR)
- Kryteria wyłączenia:
  - Stan po przeszczepieniu kkm
  - Nieudana próba mobilizacji kkm w przeszłości
  - Stan po radioterapii

Chorzy w kolejnej linii leczenia i/lub leczeni radioterapią:

- W tej grupie analizowano dane chorych obciążonych czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji – poprzedzająca radioterapia, nawrót choroby, stan po auto-SCT, niepowodzenia mobilizacji w przeszłości

### **3.2. Kryteria kwalifikacji do mobilizacji**

Pacjenci kierowani do ambulatoryjnej mobilizacji i HDMel/autoSCT podlegali jednolitemu standardowi kwalifikacji, na który składał się: pełny

wywiad medyczny, badanie przedmiotowe, elektrokardiogram w spoczynku, echokardiografia spoczynkowa, HRCT płuc, usg lub TK jamy brzusznej, badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem ręcznym, badania biochemiczne, grupa krwi, przeciwciała odpornościowe, markery chorób zakaźnych, ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z IMWG 2016, badanie histopatologiczne, immunofenotypowe oraz cytologiczne szpiku. Wszystkie odchylenia były indywidualnie oceniane i analizowane, aby wyeliminować potencjalne ryzyko dla pacjenta.

Ocena ewentualnych przeciwwskazań do zabiegu aferezy oceniania była zgodnie ze standardami WMDA (World Marrow Donor Association). Każdy pacjent po poinformowaniu o istocie ambulatoryjnej mobilizacji, a także pobrania i przeszczepienia komórek, podpisał świadomą zgodę na zaproponowane postępowanie. Każdy z pacjentów wyraził pisemną zgodę na wykorzystanie danych medycznych do celów naukowych w ramach WUM.

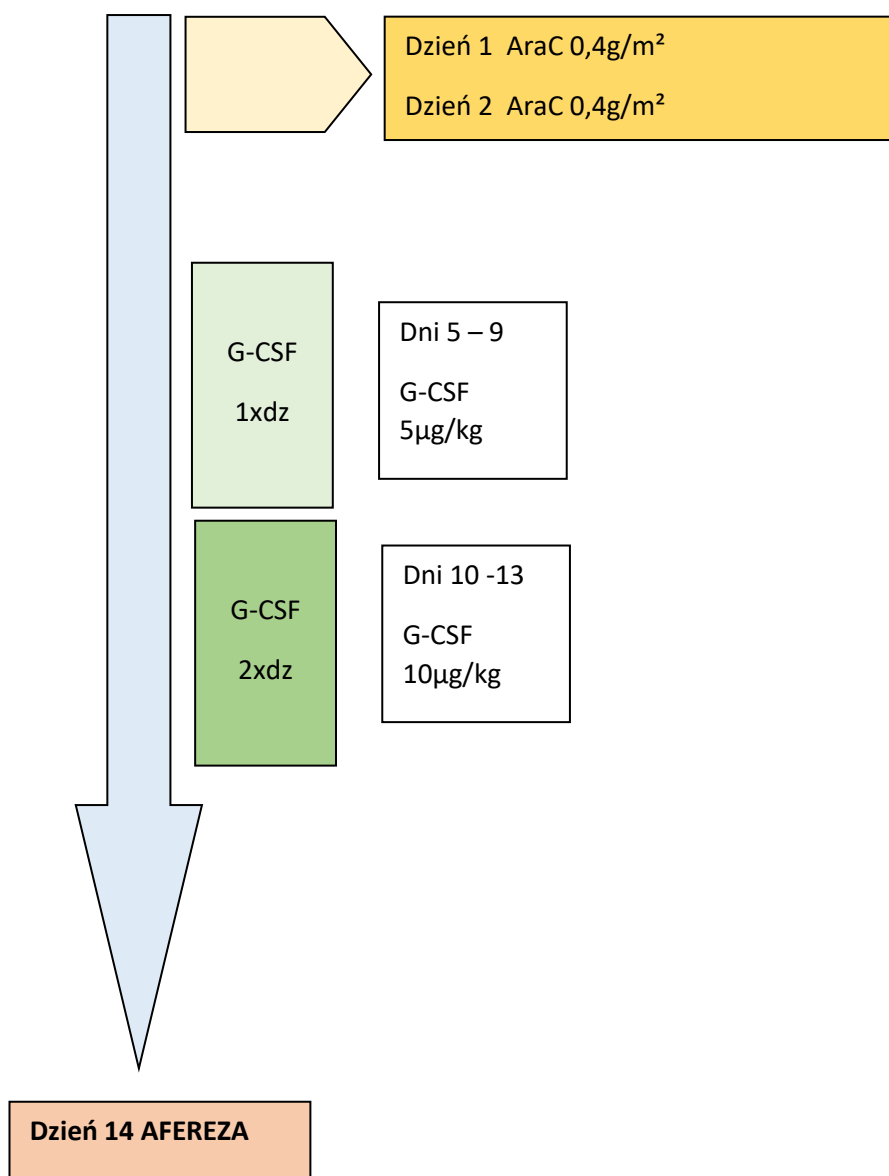
### **3.3. Mobilizacja krwiotwórczych komórek macierzystych**

Każdy pacjent otrzymał ambulatoryjnie arabinozyd cytozyny w dawce 0,4g/m<sup>2</sup> raz dziennie, przez dwa kolejne dni (dzień 1, 2). Łączna dawka wynosiła 0,8g/m<sup>2</sup> dla wszystkich pacjentów. Następnie, pacjenci aplikowali sobie G-CSF (po uprzednim przeszkoleniu przez pielęgniarkę) w iniekcjach podskórnych, począwszy od dnia 5 do 14 mobilizacji. Dawka G-CSF (Zarzio, Sandoz, Austria) wynosiła 5 µg/kg raz dziennie w dniach 5 – 9 mobilizacji oraz 10 µg/kg w dwóch dawkach podzielonych w dniach 10 – 13 mobilizacji. Kilko pacjentów otrzymało mniejsze dawki G-CSF:

5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  raz dziennie w dniach 5 – 14 (n=9) oraz n=12

pacjentów 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  raz dziennie w dniach 5 – 11 i 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dwóch dawkach podzielonych w dniach 12, 13. Ostatnia dawka 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  przyjmowana była rano w dniu aferezy, przed jej rozpoczęciem (około 2h). Podawanie G-CSF było kontynuowane, jeżeli konieczne były kolejne sesje aferez. Protokół mobilizacji został schematycznie przedstawiony na Rycinie 2.

**Rycina 2. Schemat protokołu mobilizacji**



### **3.4. Kolekcja krwiotwórczych komórek macierzystych**

U wszystkich pacjentów bez czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji, aferezy planowane były na 14ty dzień mobilizacji, niezależnie od odsetka komórek CD34+ w krwi obwodowej. U pozostałych chorych, decyzję o rozpoczęciu kolekcji podejmowano na podstawie

monitorowania odsetka krążących kkm. U pacjentów przeprowadzano jedną, dwie lub trzy sesje aferez, w zależności od potrzeb. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji, którzy nie osiągnęli odsetka krążących komórek CD34+  $\geq 10/\mu\text{L}$ , odstępowano od zabiegu leukaferozy. Docelowa liczba komórek CD34+ w produkcji leukaferozy ustalona została jako minimalnie  $2 \times 10^6$  komórek CD34+/kg na jedno przeszczepienie, optymalnie  $12 \times 10^6$  komórek CD34+/kg (przechowywane jako 2 worki po  $4 \times 10^6$  komórek CD34+/kg do celów przeszczepowych oraz 1 worek jako zabezpieczenie). W przypadkach, w których przeprowadzano drugą i/lub trzecią aferezę, jej czas i objętość kolekcji dostosowano tak, aby złagodzić obciążenie pacjenta procedurą. Maksymalna liczba aferez ustalona była w ośrodku jako 4 zabiegi. Preferencyjnie przeprowadzano zabiegi z dostępu obwodowego. W procesie kwalifikacji do mobilizacji, personel pielęgniarski oceniał dostęp dożylny, a u chorych z przewidywanym utrudnionym dostępem, implantowano cewnik centralny w okresie 1-2 dni przed planowaną aferezą. W ośrodku wykorzystywane są separatory Spectra Optia (Terumo BCT Lakewood, USA) software ver. 11.2. Jako antykoagulant stosowany jest roztwór ACD-A (cytrynian sodowy z kwasem cytrynowy i dekstrozą). Jako suplementację wapnia stosowano 10% roztwór glukonianu wapnia w 0,9%NaCl w pompie o przepływie 15ml/h prosto do cewnika powrotnego. Separatory pracowały w trybie standardowym MNC (mononuclear cell collection) lub ciągłym (continuous mononuclear stem cell collection), protokół był wybierany losowo przez pielęgniarkę przygotowującą pacjenta do zabiegu. Do oceny zawartości komórek

CD34+ zarówno w krwi obwodowej jak i preparacie, stosowano technikę cytometrii przepływowej, zgodnie z wytycznymi ISHAGE (metoda dwuplatformowa). Do ewaluacji metody, w ośrodku stosowano zestaw BD Stem Cell Control Kit (BD Biosciences, San Jose, USA), przeprowadzając ocenę 6 – 8 razy rocznie. Codzienna kontrola jakości przeprowadzana jest za pomocą CS&T IVD Beads (BD FACSDiva). Użyto następujących przeciwciał monoklonalnych do analizy komórek CD34+: CD34 + FITC, CD34 + PE.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w trakcie mobilizacji i leukaferazy zbierane były przez lekarza odpowiedzialnego za kolekcję, w dniu wypisu po zakończeniu zabiegów.

### **3.5. Autologiczne przeszczepienie kkm**

W trakcie trwania badania w ośrodku wykonywano autologiczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych przy pomocy graftów poddawanych krioprezerwacji jak i graftów przechowywanych krótkoczasowo (do 72h) w temperaturze 4°C (niekrioprezerwowanych). Preferowano podejście z wykorzystaniem graftów niekrioprezerwowanych, ze względu na zmniejszone ryzyko powikłań. Jako standard, chorzy w trakcie procedury HDMel/autoSCT otrzymywali około  $4 \times 10^6$  komórek CD34+/kg, nie poddanych krioprezerwacji. Nadmiarowy materiał zamrażano w ciągu 24h od zabiegu leukaferazy w celu wykorzystania do kolejnego przeszczepienia. Jeżeli HDMel/autoSCT odraczano na termin inny niż bezpośrednio po zbiórce komórek, materiał również był zamrażany i przechowywany do czasu

transplantacji.

### **3.6. Analiza statystyczna**

Do opracowania statystycznego zebranych danych stosowano program STATISTICA ver.13.3. Używano następujących testów statystycznych: test t-studenta dla prób niezależnych, ANOVA, korelacja Pearsona. Istotność statystyczna została zdefiniowana jako  $p \leq 0.05$ .

## **4. Wyniki**

### **4.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji**

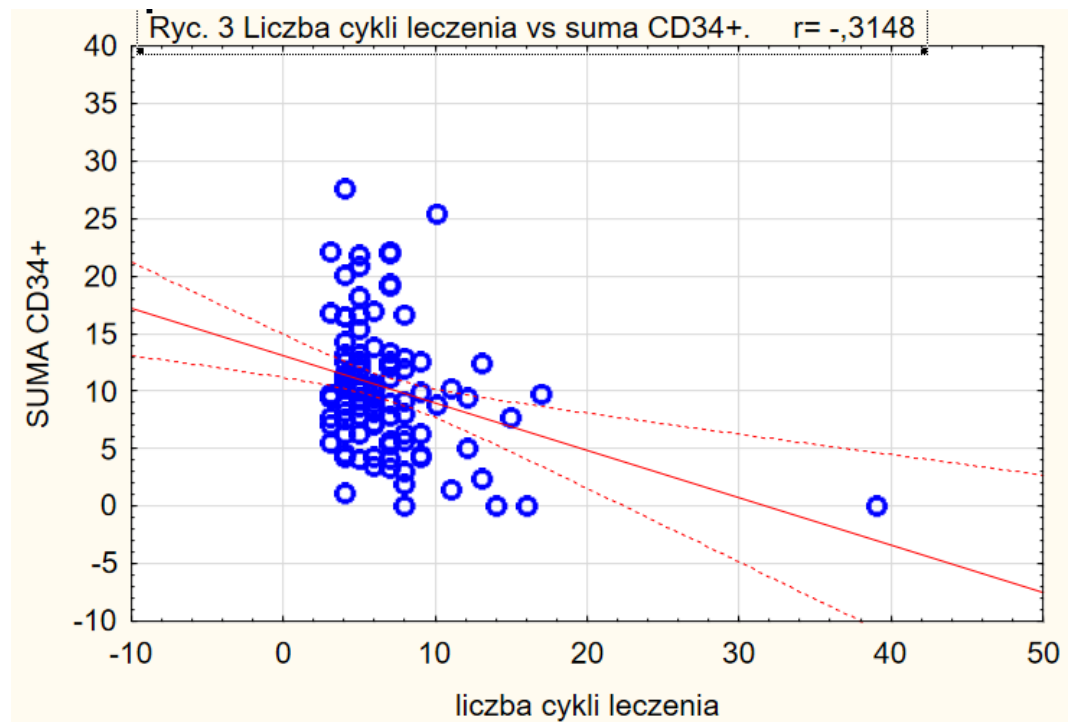
Zidentyfikowano 113 pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy poddani zostali ambulatoryjnej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych małymi dawkami arabinozydu cytozyny w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM w okresie pomiędzy czerwcem 2016 a styczniem 2020r. 90 spośród tych pacjentów podlegało terapii pierwszej linii i uzyskali co najmniej częściową remisję po leczeniu indukującym, pozostali leczeni byli kolejnymi liniami terapii i/lub radioterapią i/lub nie uzyskali co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (n=23). Obydwie grupy analizowane były osobno, co opisano powyżej. Ilość cykli chemioterapii przed mobilizacją, istotnie ujemnie korelowała z liczbą uzyskanych komórek CD34+ dla całej badanej populacji ( $r=-0,3148$ ,  $CI=0,95$ ), co przedstawiono na Rycinie 3. Obserwowano również silną korelację pomiędzy odsetkiem obwodowych komórek CD34+ w dniu aferezy, a sumą zebranych komórek CD34+



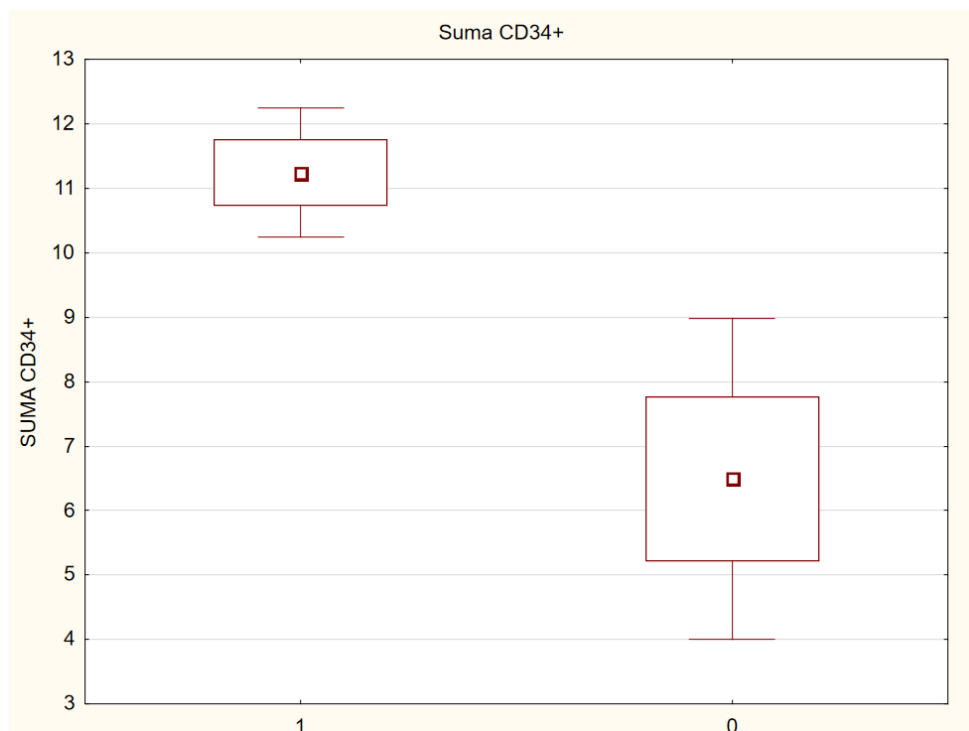
( $r=0,7555$ ,  $CI=0,95$ ).

Grupa chorych nowozdiagnozowanych i z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji, znacząco różniły się pod względem wyników mobilizacji – zarówno WBC przed pierwszą aferezą, odsetek CD34+ we krwi obwodowej w dniu aferezy, jak i suma zebranych komórek CD34+ różniły się znacząco (p odpowiednio: 0,0001,  $<0,0001$ , 0,043). Różnicę w wyniku kolekcji przedstawiono na Rycinie 4. Powyższe wyniki wskazują na zasadność analizowania tych grup oddzielnie.

**Ryc. 3 Wykres korelacji ilości cykli chemioterapii vs sumy zebranych komórek CD34+.**



**Rycina 4. Porównanie sumy zebranych komórek CD34+ w grupie nowozdiagnozowanych chorych i chorych z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji.**



#### **4.1.1. Charakterystyka kliniczna chorych w pierwszej linii leczenia**

90 pacjentów stanowiły osoby nowozdiagnozowane, w pierwszej linii leczenia, z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie. W tej podgrupie, 45 osób stanowili mężczyźni i 45 kobiety. Średni wiek wynosił 58,78 (SD 7,63) lat. Każdy z pacjentów był w trakcie swojej pierwszej linii leczenia. Zmiany protokołu leczenia akceptowane były tylko jeżeli wynikały z toksyczności terapii pierwszego rzutu, a nie braku odpowiedzi na leczenie indukujące. Najczęstsza zmiana protokołu dotyczyła zmiany VTD na VCD z powodu nietolerancji talidomidu lub VTD na KRd z powodu suboptymalnej odpowiedzi. Mediana liczby cykli chemioterapii w tej grupie wynosiła 5 (3 – 13). Każdy pacjent w tej podgrupie uzyskał

przynajmniej PR w momencie kwalifikacji do mobilizacji. 23% pacjentów uzyskało CR. 44% pacjentów - VGPR. Charakterystyka powyższej podgrupy została przedstawiona w Tabeli 5. Każdy z pacjentów w tej podgrupie otrzymał 0,4 g/m<sup>2</sup> AraC iv pierwszego i drugiego dnia mobilizacji (łącznie dawka 0,8g/ m<sup>2</sup>) ambulatoryjnie. Każdy z nich podawał sobie G-CSF w warunkach domowych od dnia 5 mobilizacji. 70ciu pacjentów otrzymało G-CSF w dawce 5 µg/kg raz dziennie w dniach 5-9 10 µg/kg w dniach 10-13. 20tu pacjentów otrzymało niższe dawki G-CSF: 5 µg/kg przez cały okres przyjmowania G-CSF (dni 5-14) lub 5 µg/kg w dniach 5-11 i 10 µg/kg w dniach 12-13.

**Tabela 5. Charakterystyka badanej grupy.**

	Chorzy w 1 linii leczenia	Chorzy z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji
Liczba	90 (80%)	23 (20%)
Średni wiek, lata (SD)	58,78 (7,63)	61,38 (9,41)
K:M	1	0,92
Ilość cykli chemioterapii (mediana;	5 (3 -13)	8 (3 – 39)

zakres)		
Rodzaj chemioterapii	VCD 37% (n=33) VTD 43% (n=39) RVD 1% (n=1) VD 1% (n=1) DVd 1% VTD, a następnie zmiana z powodu toksyczności na VD/VCD/RD/KRD/VDTPACE – 17% (n=15)	Patrz Tabela 6
Odpowiedź na leczenie	CR: 23% VGPR: 44% PR: 33%	CR: 9% VGPR: 26% PR: 43% SD: 13% PD: 4%

#### 4.1.2. Charakterystyka kliniczna podgrupy chorych leczonych kolejnymi liniami chemioterapii i/lub radioterapią

W tej podgrupie analizowano dane 23 pacjentów. Mężczyźni

stanowili 12 osób, kobiety 11. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat. Pacjenci prezentowali zróżnicowany profil w zakresie stosowanego przed mobilizacją leczenia. 6 osób było leczonych radioterapią. 9 osób przebyło AHSCT, w tym 5 osób przebyło dwukrotnie leczenie HDMel/autoSCT. 4 osoby nie uzyskały satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie przed mobilizacją. Chorzy otrzymali przed mobilizacją zróżnicowaną liczbę cykli i linii leczenia. Podsumowanie przebytego leczenia choroby podstawowej przedstawiono w Tabeli 6. W momencie mobilizacji, CR uzyskało n=2, VGPR n=6, PR n=10, SD n=3, PD=1, brak danych n=1. Wszyscy z wyjątkiem n=2 poddani zostali mobilizacji w trybie ambulatoryjnym. 2 osoby, które otrzymały ją w warunkach szpitalnych, zostały poddane procedurze stacjonarnie z uwagi na kwestie logistyczne (jak np. daleka odległość miejsca zamieszkania od Kliniki). Wszyscy chorzy otrzymali łącznie 0,8g/m<sup>2</sup> arabinozydu cytozyny w dwóch dawkach przez 2 pierwsze dni mobilizacji, a następnie od 5 dnia mobilizacji przyjmowali G-CSF w dawce 5 µg/kg raz dziennie w dniach 5-9 i 10 µg/kg w dniach 10-13. Jeden spośród chorych otrzymał niższą dawkę sumaryczną G-CSF (5 µg/kg raz dziennie w dniach 5-11 i 10 µg/kg w dniach 12-13). W tej grupie chorych, z uwagi na obecność co najmniej jednego czynnika ryzyka niepowodzenia mobilizacji, decyzja o rozpoczęciu aferez uzależniona była od ilości komórek CD34+ we krwi obwodowej, które monitorowano od dnia 14 mobilizacji.

**Tabela 6. Podsumowanie historii leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji.**

Rodzaj leczenia	Liczba
Radioterapia	26% (n=6)
HDMel/autoSCT	39% (n=9)
W tym tandem HDMel/autoSCT	22% (n=5)
Brak odpowiedzi na leczenie	17% (n=4)
Schematy chemioterapii:	CTD, VCD, VTD, Rd, PAD, Cd

#### **4.2. Ocena skuteczności mobilizacji**

##### **4.2.1. Ocena skuteczności mobilizacji w grupie chorych w pierwszej linii leczenia**

100% pacjentów mogło rozpocząć aferezy w 14 dobie mobilizacji, jednak 2 spośród leczonych rozpoczęło zabiegi później, co wynikało z kwestii organizacyjnych, a nie medycznych. Zabiegi były w tej grupie chorych rozpoczynane bez względu na liczbę krążących komórek CD34+. Liczba obwodowych komórek CD34+ oceniana była u każdego pacjenta

przed rozpoczęciem zabiegu, jednakże wynik nie stanowił podstawy podjęcia decyzji o rozpoczęciu bądź odroczeniu kolekcji. Średni odsetek obwodowych komórek CD34+ przed rozpoczęciem aferezy wynosił 153 komórki/  $\mu\text{L}$ . U 3 (3%) pacjentów stwierdzono liczbę komórek CD34+  $<20 \mu\text{L}$ . Także u tych pacjentów rozpoczęto kolekcję w 14 dobie mobilizacji. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono liczby CD34+ we krwi obwodowej  $< 10 \mu\text{L}$ . U 97% spośród pacjentów przeprowadzono zabieg aferezy z obwodowego dostępu żylnego. Jedynie u dwojga pacjentów konieczna była implantacja wkłucia centralnego, aby uzyskać pożądane parametry separacji. Ci pacjenci wymagali przyjęcia do szpitala w dniu poprzedzającym planowaną aferezę, celem przeprowadzenia implantacji wkłucia. Podsumowanie parametrów aferez zostało przedstawione w Tabeli 7. Żaden z pacjentów nie wymagał więcej niż 3 zabiegów separacji kkm. 3 zabiegi konieczne były u 2 pacjentów (2,22%). Średnia liczba aferez w tej grupie wynosiła 1,45. 85,5% spośród pacjentów (n=77) zebralo  $\geq 6 \times 10^6$  komórek CD34+. Minimalną liczbę komórek do jednego przeszczepienia, zdefiniowaną jako  $\geq 2 \times 10^6$  komórek CD34+, uzyskało 100% pacjentów w trakcie  $\leq 2$  zabiegów aferez. Pacjenci, którzy zebrali  $\geq 6 \times 10^6$  komórek CD34+, potrzebowali średnio 1,37 zabiegów aferez i zebrali średnio  $12 \times 6 \times 10^6$  komórek CD34+. W krwi krążącej w tej podgrupie stwierdzano średnio 168 komórek CD34+/  $\mu\text{L}$ . Pacjenci, którzy zebrali  $<6 \times 10^6$  komórek CD34+ potrzebowali

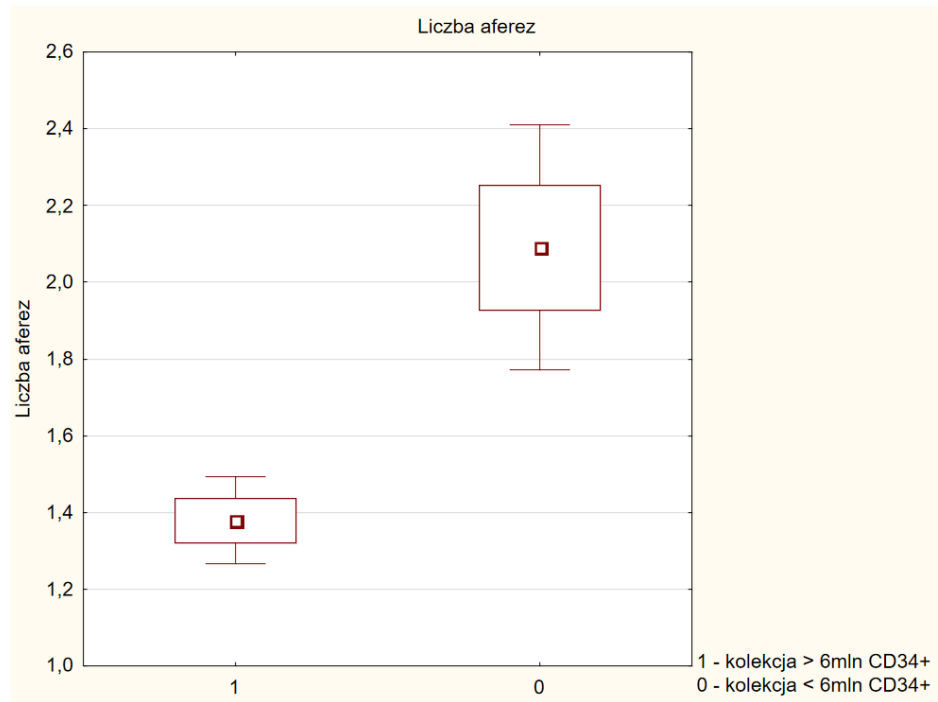
większej liczby zabiegów aferez – średnio 2,09. Odnotowano także niższą liczbę krążących komórek CD34+ - średnia wyniosła 41 / $\mu$ L. Średnio zebrano w tej podgrupie  $4,57 \times 10^6$  komórek CD34+. Te wyniki zostały podsumowane w Tabeli 7 i na Rycinie 5. Liczbę komórek pożądaną w niniejszym badaniu -  $12 \times 10^6$  uzyskało 35,5% (n=32). Protokół ciągłej kolekcji komórek krwiotwórczych cMNC (n=25) skutkował średnią liczbą zebranych komórek  $9,18 \times 10^6$ , a protokół MNC (n=61)  $11,69 \times 10^6$  CD34+komórek/kg, p=0,73. Protokół cMNC, który jest uważany za bardziej efektywny, był częściej wybierany dla pacjentów z niższymi odsetkami CD34+ we krwi obwodowej, co może mieć wpływ na mniejszą liczbę zbieranych komórek. 100% pacjentów w tym badaniu zebrało liczbę komórek wystarczającą na przynajmniej jeden zabieg przeszczepienia.



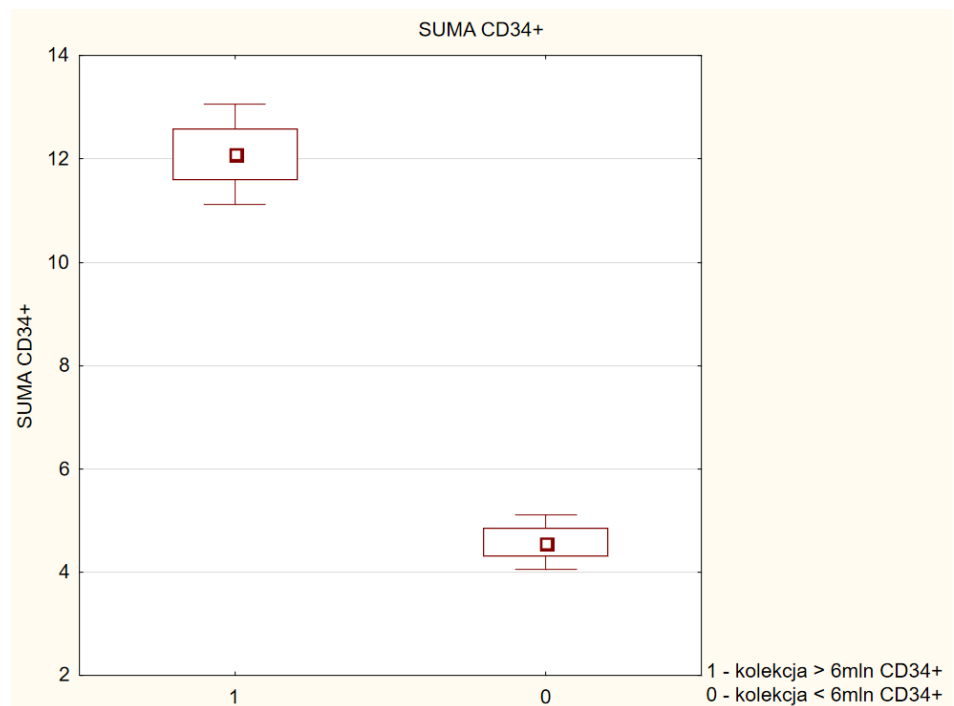
**Tabela 7. Parametry kolekcji kkm w grupie chorych w pierwszej linii leczenia.**

	>6 x10 <sup>6</sup> CD34+komórek/kg zebranych	<6 x10 <sup>6</sup> CD34+komórek/kg zebranych	p
Liczba	79	11	-
Liczba aferez, średnia	1,37	2,09	0,000048
WBC przed pierwszą aferezą, średnia	50,44	40,64	0,080596
%CD34 w krwi obwodowej, średnia	0,35	0,11	0,000487
Liczba CD34 we krwi obwodowej, średnia	168	41	0,000981
Całkowita liczba zebranych komórek, liczba	12,05 x10 <sup>6</sup>	4,57 x10 <sup>6</sup>	0,00000

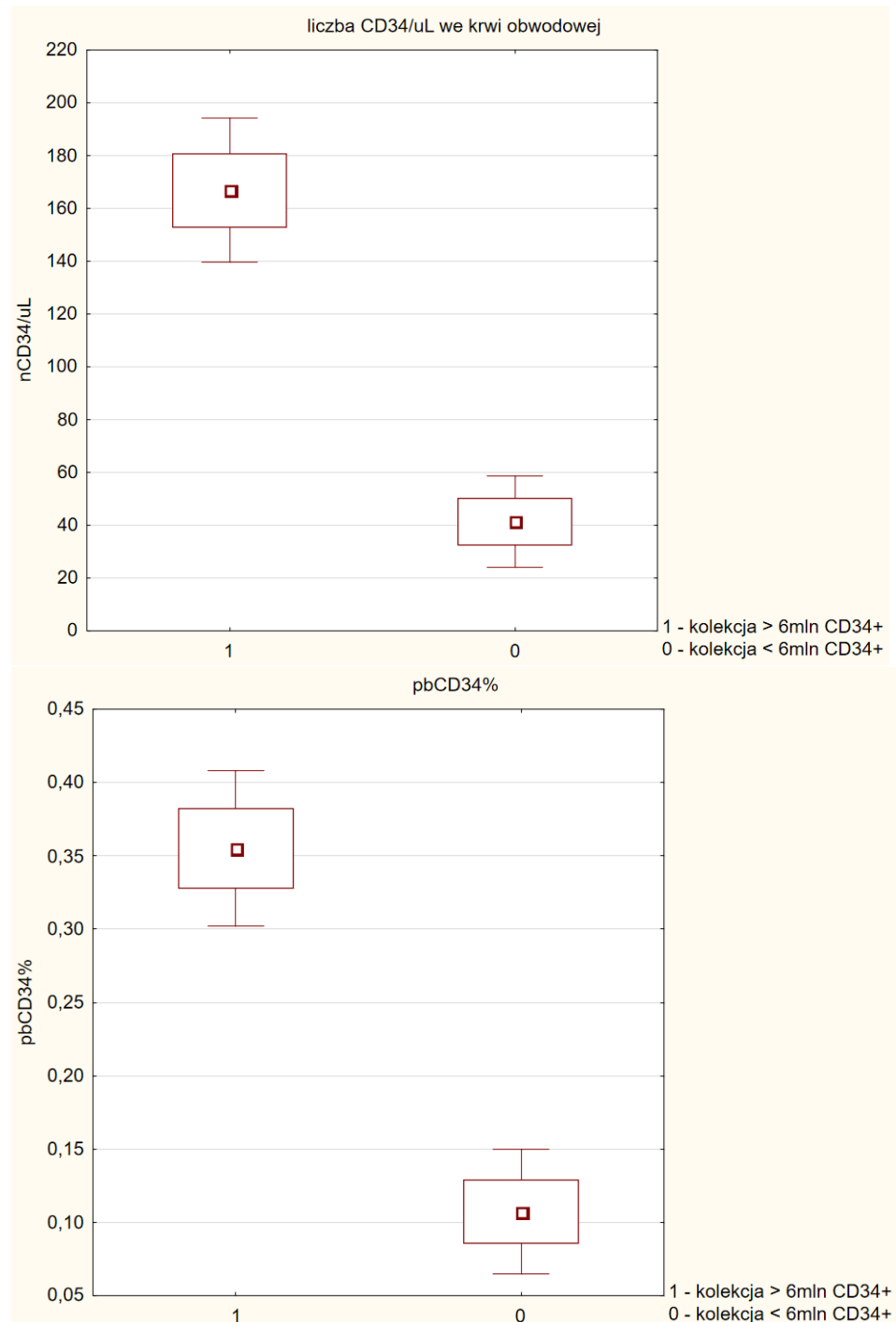
**Rycina 5. Liczba aferez – chorzy, którzy zebrali  $>6 \times 10^6$  CD34+ vs  $<10^6$  CD34+**



**Rycina 6. Suma zebranych komórek CD34+ – chorzy, którzy zebrali  $>6 \times 10^6$  CD34+ vs  $<10^6$  CD34+**



**Rycina 7. Liczba i odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej w dniu aferezy – chorzy, którzy zebrali >6x10<sup>6</sup>CD34+ vs <10<sup>6</sup>CD34+**



Procedurę HDMel/aHSCT przeprowadzono u 98,89% pacjentów. Jeden z mobilizowanych pacjentów nie przeszedł

przeszczepienia z powodu szybkiej progresji niewydolności nerek niewynikającej z choroby podstawowej, prowadzącej do zgonu w okresie pomiędzy zbiórką komórek a planowanym aHSCT. Pogorszenie stanu pacjenta nie było związane z procesem mobilizacji i pobrania komórek krwiotwórczych.

#### **4.2.2. Ocena skuteczności mobilizacji w podgrupie chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii i/lub radioterapią**

U n=18 chorych rozpoczęto aferezy w 14 dobie mobilizacji, podobnie jak w grupie chorych leczonych pierwszą linią leczenia. N=2 chorych wymagało przedłużenia podawania G-CSF odpowiednio do 15 i 20 dni. U n=3 osób nie wykonano leukaferoz, ponieważ nie doszło do wyrzutu wystarczającej liczby komórek CD34+ do krwi obwodowej i rozpoznano niepowodzenie mobilizacji. U tych chorych obserwowano <10 komórek CD34+/ $\mu$ L we krwi obwodowej w powtarzanych oznaczeniach w dniach 14 – 18 mobilizacji. U n=16 osób zebrano >2x10<sup>6</sup>kom. CD34+/kg. U n=11 osób zebrano >6x10<sup>6</sup>kom. CD34+/kg. N=4 osoby nie uzyskały ilości komórek wystarczającej do przeprowadzenia aHSCT, co łącznie z osobami, u których nie zostały rozpoczęte kolekcje stanowi 30% (n=7 osób). Średnia ilość zabiegów aferez w tej grupie chorych wyniosła 1,6, nie przeprowadzono więcej niż 3 sesje. Protokół cMNC zastosowano u n=7 osób, uzyskując średnią ilość 5,52x10<sup>6</sup>kom. CD34+/kg, protokół MNC u n=12 osób, uzyskując

9,262x10<sup>6</sup>kom. CD34+/kg, p<0,05. Porównanie parametrów kolekcji w obydwu grupach zebrano w Tabeli 8.

**Tabela 8. Podsumowanie parametrów aferez w obydwu grupach.**

	Chorzy nowozdiagnozowani	Chorzy z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji
Liczba aferez (średnia)	1,45	1,58
WBC przed 1 aferezą (średnia; G/L)	49,22	38,24
Średnia liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej przed 1 aferezą (w $\mu$ L)	156,32	109,43
Średnia łączna liczba zebranych komórek	11,24	7,86

TBV (średnia, mL)	4846,01	4753,78
Końcowy czas procedury (średnia; minuty)	240,6	231
Konieczność dostępu przez wkłucie centralne	2	1

#### 4.2.3. Ocena funkcji graftu po 3, 6 i 12 miesiącach po leczeniu

Dane dotyczące funkcjonowania graftu po 3 miesiącach od wysokodawkowanej terapii były dostępne dla 43 spośród pacjentów (1 spośród pacjentów nie przeszedł transplantacji, natomiast 46 pacjentów referowani byli do naszego ośrodka wyłącznie celem mobilizacji i przeszczepienia – dalsza opieka przebiegała w ośrodku macierzystym). Liczba neutrofilii w krwi obwodowej u wszystkich raportowanych pacjentów wynosiła powyżej  $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , natomiast 93% spośród dostępnych rekordów wynosił powyżej  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Liczba płytek krwi  $<50\text{G/L}$  obserwowana była u zaledwie 4,6% pacjentów, u żadnego z nich nie obserwowano spadku płytek krwi poniżej  $20\text{G/L}$ .

Dane dotyczące funkcjonowania szpiku po roku od przeszczepienia dostępne były dla 37 pacjentów. U wszystkich

spośród nich obserwowano poziom neutrofilów powyżej  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Poziom płytek krwi poniżej 50G/L i poniżej 20 G/L był obserwowany odpowiednio u 10,8% i 5,4% spośród pacjentów.

#### **4.2.4. Ocena skuteczności mobilizacji w zależności od dawkowania G-CSF w grupie chorych bez czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji.**

Dwudziestu pacjentów w podgrupie bez czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji otrzymało niższe dawki G-CSF: 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  przez cały okres przyjmowania G-CSF (dni 5-14) lub 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dniach 5-11 i 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dniach 12-13. Pozostali pacjenci (n=70) otrzymali dawkę 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dniach 5-9 oraz 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w dniach 10 – 13. Średnia liczba zebranych komórek CD34+ w grupie z wyższą i niższą dawką G-CSF wynosiła odpowiednio:  $10,85 \times 10^6$  (SD= $4,85 \times 10^6$ ) i  $12,60 \times 10^6$  (SD= $4,68 \times 10^6$ ), różnica nie była istotna statystycznie  $p > 0,05$ .

#### **4.3. Ocena bezpieczeństwa ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami AraC**

Dane dotyczące działań niepożądanych w trakcie mobilizacji zostały zebrane z użyciem terminologii CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0). Działania niepożądane raportowane były przez 47,8% (n=54) spośród wszystkich pacjentów. Tyle samo pacjentów nie zgłaszało dolegliwości. Dla 4% pacjentów nie uzyskano danych

dotyczących działań niepożądanych w trakcie mobilizacji. Wśród chorych po leczeniu pierwszej linii, objawy niepożądane zgłaszało 47% pacjentów, a w grupie leczonych wieloma liniami 56% pacjentów, różnica ta nie była istotna statystycznie,  $p > 0,05$ . Przede wszystkim zgłaszano łagodne objawy związane ze stosowaniem czynnika wzrostu granulocytów, takie jak ból kości, łagodny do umiarkowanego ból głowy, wzrost ciepłoty ciała  $< 38^{\circ}\text{C}$ . Objawy nie wymagały leczenia lub łatwo ustępowały po przyjęciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępnych bez recepty. U dwojga pacjentów obserwowano spadek ilości płytek krwi  $< 100\text{G/L}$ , u jednego z pacjentów wystąpiła małopłytkowość I st. Wg CTCAE. W podgrupie chorych leczonych pierwszą linią, troje pacjentów wymagało wizyty ambulatoryjnej z powodu objawów zdiagnozowanych w trakcie wizyty jako: reaktywacja zakażenia VZV, nudności i wymioty z łagodną hiponatremią oraz zapalenia ścięgien, najprawdopodobniej związanego z wcześniejszym przyjmowaniem fluorochinolonów. Żaden spośród pacjentów w tej podgrupie nie wymagał hospitalizacji, leczenia antybiotykami, transfuzji produktów krwiopochodnych.

W podgrupie chorych leczonych wieloma liniami chemioterapii również dominował ból kości związany z przyjmowaniem G-CSF, jednakże u dwóch pacjentów wystąpiła małopłytkowość, w tym u jednego z nich 4 stopnia wg. CTCAE ver.5.0. Jeden spośród pacjentów w tej grupie, rozwinął w trakcie mobilizacji objawy infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, niewymagające specyficznego leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów w trakcie mobilizacji zostały podsumowane w Tabeli 9.



**Tabela 9. Działania niepożądane w trakcie ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami AraC.**

Objaw	Częstość	Chorzy nowozdiagnozowani	Chorzy po wielu liniach leczenia
Ból kości	37%	35,5%	43,5%
Ból głowy	2,6%	3,3%	0
Temperatura >37, ale <38°C	3%	4,4%	0
Gorączka > 38°C	0	0	0
Zmęczenie, osłabienie	3%	4,4%	0
Bóle mięśni	0,8%	4,3%	0
Nudności, wymioty	0,8%	4,3%	0
Brak objawów	47,8%	51%	34,8%
Infekcje	1,8%	1,1%	4,3%
Małopłytkowość	4,4%	3,3%	8,7%
Neutropenia	0	0	0

Hospitalizacja	0	0	0
Inne	1,8%	2,2%	0
Brak danych	4%		

#### **4.4 Skuteczność i bezpieczeństwo mobilizacji wśród chorych dializowanych**

Wśród analizowanych danych, zidentyfikowano 12 chorych (10,6%) przewlekle hemodializowanych. 11 spośród nich stanowili chorzy w pierwszej linii leczenia, jedna osoba podlegała kolejnej linii leczenia, po przebytym HDMel/autoSCT. Wszyscy chorzy w tej grupie podlegali tej samej procedurze mobilizacji ambulatoryjnej, z dostosowaniem dni podania chemioterapii do planowych dni hemodializ. Średnia liczba zebranych komórek CD34+ pacjentów dializowanych wyniosła  $8,74 \times 10^6 / \text{kg m.c.}$

Dla 10 spośród pacjentów dostępne były dane dotyczące działań niepożądanych w trakcie mobilizacji. Zgłosiło je 40% spośród pacjentów, były to wyłącznie umiarkowane bóle kostne i osłabienie.

## **5. Dyskusja**

### **5.1 Dyskusja**

Niemal wszystkie opublikowane dotychczas dane dotyczące mobilizacji

z wykorzystaniem arabinozydu cytozyny, pochodzące zarówno z badań retrospektywnych jak i randomizowanych, wskazują na jej bardzo wysoką, niemal 100% skuteczność<sup>27,29–31,38,40</sup>. W kontekście rosnących odsetków pacjentów uzyskujących głębokie remisje i kwalifikowanych do konsolidacji autoSCT, istotne wydaje się poszukiwanie strategii pozwalających na szybkie i skuteczne pozyskanie materiału przeszczepowego. Brak ugruntowanych wytycznych dotyczących sposobu mobilizowania kkm, pozostawia pewną dowolność co do wyboru rodzaju protokołu. Zostało jednak potwierdzone, iż mobilizacja z wykorzystaniem samego G-CSF, wiąże się z najwyższym odsetkiem niepowodzeń<sup>19,23</sup>, co skłania do myślenia o chemomobilizacji jako strategii z wyboru. Najczęściej używanym w tym celu chemioterapeutycznym był cyklofosfamid, który zwiększał odsetek udanych mobilizacji kosztem większego ryzyka powikłań. Cyklofosfamid stosowano w różnych dawkach, a częstość i nasilenie cytopenii była proporcjonalna do podanej dawki chemioterapeutycznego. Jako lek mniej toksyczny, a równie skuteczny w mobilizacji zastosowanie znalazł arabinozyd cytozyny<sup>27,28,30,31,38</sup>. W badaniach porównujących obydwie leki, wykazano wysoką skuteczność mobilizacji w ramieniu 1,6 g/m<sup>2</sup> AraC (95 – 98% skutecznych mobilizacji), z niewielkim odsetkiem powikłań – brak gorączki neutropenicznej, jednak do 35% pacjentów wymagało przetoczenia preparatów krwiopochodnych. W niektórych badaniach, arabinozyd cytozyny wykazał również wyższą nad cyklofosfamidem i protokołem DHAP, u chorych z nowotworami limfoidalnymi, po uprzedniej nieudanej mobilizacji z wykorzystaniem cyklofosfamidu<sup>38–40</sup>. W naszej analizie, zmniejszona do 0,8g/m<sup>2</sup> dawka arabinozydu cytozyny okazała się równie skutecznie mobilizować kkm. 94% wszystkich pacjentów uzyskało >

$2 \times 10^6$  kom. CD34+. W tym, 100% chorych nowozdiagnozowanych uzyskało materiał do jednego przeszczepienia, a 85% pacjentów  $>6 \times 10^6$  CD34+/kg m.c. Wśród pacjentów, którzy otrzymali wcześniej liczne linie leczenia i/lub radioterapię 69,5% pacjentów zebrało odpowiednią ilość komórek na jedno przeszczepienie, co wskazuje, że także Ci chorzy odnoszą korzyść z zastosowania mobilizacji małymi dawkami AraC. Co ciekawe w dostępnej literaturze wraz ze zmniejszaniem dawki AraC zmniejsza się nie tylko liczba chorych z powikłaniami, ale również zwiększa odsetek chorych z udaną mobilizacją. Jak do tej pory nie wiadomo jak niska dawka AraC jest wystarczająca do udanej mobilizacji. Dawki nawet o połowę niższe mogą być stosowane w leczeniu podtrzymującym remisję ostrych białaczek – nie da się wykluczyć, że nawet jeszcze niższe dawki byłyby skuteczne w mobilizacji<sup>41</sup>.

W proponowanym protokole zastosowano szereg rozwiązań mających na celu umożliwienie przeprowadzenia mobilizacji w trybie ambulatoryjnym. Po pierwsze redukcja dawki arabinozydu cytozyny do  $0,8 \text{g/m}^2$  spowodowała znaczne zmniejszenie występowania działań niepożądanych. Niemalże wyeliminowane zostały poważne powikłania infekcyjne związane z podawaniem cytostatyków w większych dawkach. W grupie chorych w pierwszej linii leczenia nie obserwowano także istotnego spadku liczby płytek krwi. Chorzy Ci nie wymagali kontroli morfologii krwi obwodowej w trakcie ambulatoryjnej mobilizacji – kontrola miała miejsce dopiero w dniu planowanej kolekcji. Wydaje się, że nieco większą ostrożność należy zachować wśród chorych po licznych liniach leczenia, gdzie większa supresja szpiku może wynikać z wcześniejszej ekspozycji na liczne leki przeciwnowotworowe. W niniejszym badaniu, tylko jeden z pacjentów leczonych wielokrotnymi liniami

leczenia rozwinął trombocytopenię 4st. wg CTCAE.

Kolejnym elementem mającym na celu przeniesienie mobilizacji do trybu ambulatoryjnego było planowanie aferez z dostępu do żył obwodowych – rezygnacja z wkłucia centralnego. W trakcie kwalifikacji do przeszczepienia przeprowadzano ocenę żył pacjenta – by zaplanować założenie wkłucia centralnego tylko u chorych u których personel pielęgniarski przewidywał problemy z uzyskaniem obwodowego dostępu żylnego. W badaniu potwierdzono, że ze względu na anatomię lub zrosty po wcześniejszych wkłuciach, jedynie niewielki odsetek pacjentów wymaga implantacji wkłucia centralnego. Ci chorzy, byli przyjmowani do oddziału dzień przed planowaną aferazą, aby uzyskać dostęp centralny. Znakomita większość pacjentów w badaniu mogła przystąpić do aferezy z dostępu obwodowego, bez konieczności przyjęcia na oddział. Warto zauważyć, że do procedury przeszczepienia komórkami nie poddawany krioprezewacji nie ma potrzeby wykorzystania wkłucia centralnego. Materiał przeszczepowy nie zawierający DMSO nie jest toksyczny dla naczyń, a melfalan może zostać podany dożylnie.

W trakcie mobilizacji kolejnych chorych decyzja o rozpoczęciu aferez była podejmowana na podstawie morfologii krwi bez uzyskiwania wyniku CD34+ przed rozpoczęciem aferezy. Było to związane z doświadczeniem zespołu, dobrą kliniczną korelacją liczby WBC we krwi obwodowej i wyrzutem komórek krwiotwórczych. Optymalny czas rozpoczęcia mobilizacji przypadła na dobę 14 u wszystkich mobilizowanych pacjentów w pierwszej linii leczenia. Większą zmiennością charakteryzowała się grupa chorych leczonych wieloma liniami leczenia i/lub radioterapii, z uwagi na dużą ekspozycję na czynniki

uszkadzające szpik. W ich przypadku czas wyrzutu komórek macierzystych do krwi obwodowej może być opóźniony względem pozostałych chorych, dlatego do wyznaczenia odpowiedniego momentu rozpoczęcia aferez konieczne jest monitorowanie, jednak wydaje się, że nie wcześniej niż od doby 14.

W opublikowanej dotychczas literaturze, istnieją opisy mobilizacji ID-AraC przeprowadzanych częściowo ambulatoryjnie, jednakże, zgodnie z naszą wiedzą, jest to pierwszy opis mobilizacji przeprowadzonej całkowicie ambulatoryjnie, bez konieczności stosowania wkłucia centralnego jako procedury standardowej oraz powtarzanych wizyt ambulatoryjnych celem oceny morfologii i stanu chorego. Zapewnienie dobrego dostępu obwodowego do aferezy zależy od zdolności manualnych pielęgniarek podłączających chorych do separatora – i osiągnięcie tego wyniku jest świadectwem nie tylko możliwości protokołu (niskie ryzyko powikłań) ale też bardzo dobrej pracy personelu w tym zakresie. Podobna analiza przeprowadzona została przez Pompa et al. I dotyczyła ambulatoryjnej mobilizacji z cyklofosfamidem, zakładała ona jednak powtarzane, wielokrotne kontrole ambulatoryjne w związku z nieco gorszym profilem działań niepożądanych oraz mniej przewidywalnym terminem rozpoczęcia aferez<sup>42</sup>.

Podnoszony w literaturze aspekt działania przeciwnowotworowego cyklofosfamidu, który miał dawać przewagę mobilizacji z Cy, nie został potwierdzony w dotychczas przeprowadzonych badaniach<sup>43</sup>. Warto zauważyć, że brak leczenia związany z przedłużającą się aplazją po podaniu Cy wydłuża czas bez leczenia przeciwszpiczakowego – brakuje opracowań, które pokazałyby jak ta zmienna (czas między zakończeniem chemioterapii, mobilizacją, a przeszczepieniem) wpływa na wyniki leczenia<sup>43</sup>. W przypadku

mobilizacji małymi dawkami AraC nie obserwowano aplazji, krótki czas od rozpoczęcia mobilizacji do kolekcji wpływa na skrócenie czasu do kontynuacji leczenia przyczynowego.

Analiza kosztów nie stanowi punktu końcowego niniejszej analizy, jednakże łatwo zauważyć liczne oszczędności na każdym etapie procedury: brak hospitalizacji, brak antybiotykoterapii i leczenia preparatami krwiopochodnymi, brak konieczności implantacji wkłucia centralnego do zabiegu aferezy.

## **5.2 Implikacje kliniczne**

Powyżej wymienione argumenty, mogą przemawiać za zastosowaniem analizowanego schematu mobilizacji w praktyce klinicznej. Wobec braku ugruntowanego standardu, decyzja co do sposobu mobilizacji leży po stronie ośrodka leczącego. Za zastosowaniem proponowanego schematu przemawia wiele korzyści klinicznych i organizacyjnych. Przede wszystkim wysoka skuteczność, jak również korzyści organizacyjne – możliwość przeprowadzenia mobilizacji w trybie ambulatoryjnym pozwala zredukować koszty związane z pobytem w szpitalu, zmniejsza obciążenie oddziału, a poprzez brak konieczności implantacji cewnika centralnego do zabiegu leukaferazy i dzięki przewidywalnemu dniu rozpoczęcia kolekcji, pozwala na optymalizację planowania pracy banku komórek. Skraca też ogólny czas pobytu chorego w szpitalu w związku z leczeniem, co dla wielu chorych stanowi niezwykle istotny aspekt.

Ze względu na skuteczność, analizowany protokół może stanowić protokół z wyboru u chorych leczonych pierwszą linią leczenia, a także może stanowić cenną opcję u chorych z czynnikami ryzyka niepowodzenia mobilizacji. Warto zauważyć, że zastosowanie tego protokołu, nie wyklucza ratunkowego podania pleryksaforu u wybranych chorych.

Możliwość przeprowadzenia mobilizacji ambulatoryjnie jest szczególnie cenna w przypadku chorych w pierwszej linii leczenia. Podejście ambulatoryjne znacznie upraszcza proces pozyskania materiału przeszczepowego w grupie chorych, która stanowi znaczną większość chorych kierowanych do HD-Mel/auto-SCT. Przy zachowaniu odpowiedniej ostrożności i dodatkowego monitorowania, mobilizację można prowadzić ambulatoryjnie także u chorych po wielu liniach leczenia.

### **5.3 Ograniczenia pracy**

Niewątpliwym ograniczeniem pracy jest jej retrospektywny charakter. Skuteczność i bezpieczeństwo ambulatoryjnej mobilizacji małymi dawkami AraC wymagają dalszego, prospektywnego potwierdzenia. Chorzy na szpiczaka plazmocytozy stanowią dość heterogenną grupę pacjentów pod względem czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji. Z tego powodu, zasadne wydaje się oddzielne analizowanie chorych nowozdiagnozowanych, w pierwszej linii leczenia i chorych po wielu liniach leczenia i/lub radioterapii, czyli dużej ekspozycji na czynniki uszkadzające szpik.



## 6. Wnioski

Mobilizacja małymi dawkami arabinozydu cytozyny i G-CSF jest skutecznym i bezpiecznym sposobem mobilizacji, możliwym do zastosowania całkowicie ambulatoryjnie. Zaproponowany schemat korzystnie wpływa na planowanie pracy ośrodka pobierającego poprzez przewidywalny czas rozpoczęcia kolekcji. Wobec równoległego stosowania wielu protokołów mobilizacji kkm u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, można rozważyć zastosowanie powyższego schematu zarówno wśród chorych w pierwszej linii leczenia, jak i u chorych w nawrocie. Dalsze potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić w badaniu randomizowanym.

## 7. Piśmiennictwo

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
3. Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* 2017;48(2):55-103. doi:10.1016/j.achaem.2017.05.003
4. Bruneau J, Molina TJ. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.*; 2020. doi:10.1007/978-3-319-95309-0\_3817
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096
6. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/nejmoa1611750
7. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. *Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction Therapy Prior to Autologous Transplant in Multiple Myeloma.* Vol 134.; 2019. doi:10.1182/blood.2019000241
8. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-

- cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
9. Rosinol Dachs L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone or Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone Induction in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3245. doi:10.1182/blood-2018-99-112659
  10. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomise. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1317-1330. doi:10.1016/S1470-2045(20)30452-6
  11. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
  12. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-3084. doi:10.1182/blood-2014-09-568915
  13. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood*. 2015;126(23):391. doi:10.1182/blood.V126.23.391.391
  14. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, et al. Upfront autologous stem cell

- transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol*. 2016;34(15\_suppl):8000. doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.8000
15. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(9):1417-1421. doi:10.1016/j.bbmt.2017.05.035
  16. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100. doi:10.1016/S2352-3026(15)00028-9
  17. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):786-792. doi:10.1038/bmt.2016.20
  18. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1651-1664. doi:10.1038/s41409-021-01227-8
  19. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer International Publishing; 2019:117-122. doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_15
  20. Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: The roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol*. 2002;30(9):973-981. doi:10.1016/S0301-472X(02)00883-4
  21. Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell

- mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):865-872. doi:10.1038/bmt.2014.39
22. 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):1299-1304. doi:10.1038/sj.bmt.1702708
  23. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Hematopoietic Stem Cell Mobilization Strategies for Autologous Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1191-1203. doi:10.1016/j.bbmt.2012.01.008
  24. Micallef IN, Stiff PJ, Stadtmauer EA, et al. Safety and efficacy of upfront plerixafor + G-CSF versus placebo + G-CSF for mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells in patients  $\geq 60$  and  $< 60$  years of age with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2013;88(12):1017-1023. doi:10.1002/ajh.23561
  25. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood.* 2001;98(7):2059-2064. doi:10.1182/blood.V98.7.2059
  26. Bacon WA, Long GD, Rizzieri DA, et al. Impact of High Dose Cyclophosphamide on the Outcome of Autologous Stem Cell Transplant in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma,. *Blood.* 2011;118(21):4127-4127. doi:10.1182/blood.v118.21.4127.4127
  27. Jelinek T, Adamusova L, Popkova T, et al. Cytarabine + G-CSF is more effective than cyclophosphamide + G-CSF as a stem cell mobilization regimen

- in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1107-1114.  
doi:10.1038/s41409-018-0396-x
28. Bogucka-Fedorczuk A, Czyz A, Kalicińska E, et al. Higher efficacy of intermediate dose cytarabine + G-CSF compared to cyclophosphamide + G-CSF in hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher*. 2020;35(4):246-254. doi:10.1002/jca.21784
  29. Callera AF, Rosa ES, Callera F. Intermediate-dose cytarabine plus G-CSF as mobilization regimen for newly diagnosed multiple myeloma and heavily pre-treated patients with hematological and non-hematological malignancies. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):318-322. doi:10.1016/j.transci.2019.03.018
  30. Czerw T, Sadus-Wojciechowska M, Michalak K, et al. Increased Efficacy of Stem Cell Chemomobilization with Intermediate-Dose Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Compared with G-CSF Alone in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):248-255. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.023
  31. Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(7):915-921. doi:10.1038/bmt.2012.269
  32. 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):1444-1449. doi:10.1038/bmt.2013.80
  33. Morris C, Chabannon C, Masszi T, et al. Results from a multicenter, noninterventional registry study for multiple myeloma patients who received stem cell mobilization regimens with and without plerixafor. *Bone Marrow*

- Transplant.* 2020;55(2):356-366. doi:10.1038/s41409-019-0676-0
34. 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):5720-5726. doi:10.1182/blood-2008-08-174946
  35. Hiwase DK, Bollard G, Hiwase S, Bailey M, Muirhead J, Schwarzer AP. 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):539-547. doi:10.1080/14653240701452800
  36. 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):384-388. doi:10.3816/CLM.2006.n.014
  37. Kardduss-Urueta A, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, et al. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(4):457-460. doi:10.1038/s41409-017-0047-7
  38. Calderón-Cabrera C, Carmona González M, Martín J, et al. Intermediate doses of cytarabine plus granulocyte-colony-stimulating factor as an effective and safe regimen for hematopoietic stem cell collection in lymphoma patients with prior mobilization failure. *Transfusion.* 2015;55(4):875-879. doi:10.1111/trf.12906
  39. Kruzel T, Sados-Wojciechowska M, Najda J, et al. Very high efficacy of intermediate-dose cytarabine in combination with G-CSF as a second-line mobilization of hematopoietic stem cells. *Int J Hematol.* 2012;96(2):287-289.

doi:10.1007/s12185-012-1135-5

40. Giebel S, Sadus-Wojciechowska M, Halaburda K, et al. Increased efficacy of intermediate-dose cytarabine + G-CSF compared to DHAP + G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoma: an analysis by the polish lymphoma research group. *Ann Hematol.* 2016;95(2):263-269.  
doi:10.1007/s00277-015-2557-y
41. Robles C, Kim KM, Oken MM, et al. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Leukemia.* 2000;14(8):1349-1353. doi:10.1038/sj.leu.2401850
42. Pompa A, Pettine L, Giannarelli D, et al. Safety of outpatient stem cell mobilization with low- or intermediate-dose cyclophosphamide in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2021;(July):1-7.  
doi:10.1111/ejh.13693
43. 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):1128-1135. doi:10.1016/j.bbmt.2012.01.005



## **8. Opinia komisji bioetycznej**

W załączeniu odpis Opinii Komisji Bioetycznej.



## Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 11 marca 2019 r

AKBE/105 / 2019

Lek. Martyna Maciejewska  
Katedra i Klinika Hematologii,  
Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa

### OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 11 marca 2019r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: „Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ambulatoryjnej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych małymi dawkami arabinozydu cytozyny i G-CSF u chorych na szpiczaka plazmocytoowego ” Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz