

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW
TRANSPLANTATION

Плериксафор у пациентов со сниженной мобилизационной способностью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

*М.А. Кучер¹, М.С. Моталкина², О.У. Климова¹,
Е.В. Кондакова¹, О.Б. Калашникова¹, С.М. Алексеев²,
Д.В. Моторин³, Д.В. Бабенецкая³, Э.И. Подольцева⁴,
Н.Б. Михайлова¹, М.А. Эстрина¹, Е.В. Бабенко¹,
Д.Э. Певцов¹, А.Ю. Зарицкий³, Б.В. Афанасьев¹*

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

Plerixafor in Patients with Decreased Mobilizing Ability of Autologous Hematopoietic Stem Cells

*MA Kucher¹, MS Motalkina², OU Klimova¹,
EV Kondakova¹, OB Kalashnikova¹, SM Alekseev²,
DV Motorin³, DV Babenetskaya³, EI Podol'tseva⁴,
NB Mikhailova¹, MA Estrina¹, EV Babenko¹, DE Pevtcov¹,
AYu Zaritskii³, BV Afanas'ev¹*

¹ R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² N.N. Petrov Scientific Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya str., settlement Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

³ V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁴ Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и чувствительных к химиотерапии солидных опухолей. Предшествующая трансплантации заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может быть неэффективной в 40 % случаев при наличии отягчающих факторов. Одним из способов преодоления сниженной мобилизационной способности является включение обратимого антагониста CXCR4-рецептора ГСК (плериксафора) в схемы мобилизации. Цель — оценить эффективность и безопасность различных режимов мобилизации аутологичных ГСК на основе плериксафора.

Методы. У 63 пациентов с солидными и гематологическими опухолями использовались 2 схемы мобилизации: филграстим + плериксафор ($n = 47$) и пэгфилграстим + плериксафор ($n = 16$). Филграстим назначался в 1–4-й день по 5 мкг/кг п/к 2 раза в сутки, 4-й день в 24.00 — плериксафор 0,24 мг/кг п/к, 5-й день — филграстим 5 мкг/кг п/к, затем в 10.00 — сеанс цитафереза. Пэгфилграстим

ABSTRACT

Background & Aims. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) is an effective treatment for patients with malignant lymphoproliferative disorders, multiple myelomas and solid tumors sensitive to chemotherapy. Harvesting of hematopoietic stem cells (HSC) prior autoHSCT may be ineffective in up to 40 % of cases, if aggravating factors are present. One of methods to overcome the reduced mobilization ability is to include a CXCR4-inhibitor (plerixafor) to the mobilization strategies. The aim was to evaluate the efficacy and safety of different autologous HSC mobilization regimens containing plerixafor.

Methods. 63 patients with solid and hematological malignancies were included into the study. 2 mobilization regimens were used: filgrastim + plerixafor ($n = 47$) and pegfilgrastim + plerixafor ($n = 16$). Filgrastim was prescribed at a dose 5 μ g/kg twice a day subcutaneously on days 1–4; on day 4, at 12.00 am, plerixafor was prescribed at a dose of 0.24 mg/kg subcutaneously; on day 5, filgrastim 5 μ g/kg was administered subcutaneously, and then a cytapheresis session was performed at 10.00 am. Pegfilgrastim was administered subcutaneously at a dose of 6 mg on day 1; on day

вводился в 1-й день 6 мг п/к, 4-й день в 06.00 — плериксафор 0,24 мг/кг п/к, через 11 ч — сеанс цитафереза. Цитаферез проводили при уровне $CD34^+ \geq 20 \times 10^6$ кл./мл.

Результаты. В 73,7 % случаев ($n = 42$) пациенты имели распространенные стадии заболевания и более одной линии химиотерапии в анамнезе к моменту мобилизации аутологичных ГСК. После мобилизации с помощью Г-КСФ (филграстим или пэгфилграстим) уровень $CD34^+$ в крови составил $0-17 \times 10^6$ кл./мл (медиана $9,8 \times 10^6$ кл./мл). Последующее введение плериксафора увеличивало уровень $CD34^+$ до $2-89 \times 10^6$ кл./мл (медиана $31,6 \times 10^6$ кл./мл) ($p = 0,0001$). В 85,7 % случаев ($n = 54$) был заготовлен адекватной клеточности трансплантат $CD34^+ \geq 2 \times 10^6$ кл./кг (медиана $5,1 \times 10^6$ кл./кг). Получена сравнимая эффективность мобилизации в группах филграстима + плериксафор и пэгфилграстима + плериксафор — 90,2 и 68,7 % соответственно ($p = 0,08$). Комбинация филграстим + плериксафор у больных с исходным низким уровнем клеток $CD34^+$ позволила увеличить количество ГСК до $6,6-63 \times 10^6$ кл./мл (медиана $27,1 \times 10^6$ кл./мл) и получить достаточный по количеству ГСК трансплантат в 83,3 % случаев ($p = 0,0001$). При пограничном уровне клеток $CD34^+$ успешная заготовка трансплантата выполнена в 90 % случаев и составила $1,74-4,6 \times 10^6$ кл./кг (медиана $3,1 \times 10^6$ кл./кг; $p = 0,0001$). Осложнения при использовании плериксафора наблюдались в 2 случаях в виде диареи ($n = 1$) и гипокальциемии ($n = 1$).

Заключение. У пациентов из категории «плохих мобилизаторов» применение плериксафора повышает вероятность заготовки качественного трансплантата при удовлетворительной переносимости.

Ключевые слова: мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, Г-КСФ, пэгфилграстим, плериксафор.

Получено: 17 февраля 2016 г.

Принято в печать: 18 февраля 2016 г.

Для переписки: Максим Анатольевич Кучер, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-60; e-mail: doctorkucher@yandex.ru

Для цитирования: Кучер М.А., Моталкина М.С., Климова О.У. и др. Плериксафор у пациентов со сниженной мобилизационной способностью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2016;9(2):155–61.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161

4, plerixafor was administered subcutaneously at a dose of 0.24 mg/kg at 06.00 am; then, 11 hours later, cytapheresis was performed. The cytapheresis was performed at a level of $CD34^+$ cells $\geq 20 \times 10^6/\mu\text{L}$.

Results. In 73.7 % of cases ($n = 42$), patients had an advanced stage disease and underwent more than one chemotherapy line prior to mobilization of autologous HSC. After mobilization with G-CSF (filgrastim or pegfilgrastim), the $CD34^+$ cell count in peripheral blood was $0-17 \times 10^6/\mu\text{L}$ (median $9.8 \times 10^6/\mu\text{L}$). Further injection of plerixafor increased the $CD34^+$ cell count to $2-89 \times 10^6/\mu\text{L}$ (median $31.6 \times 10^6/\mu\text{L}$) ($p = 0.0001$). In 85.7 % of cases ($n = 54$), the sufficient amount of $CD34^+$ cells ($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$; median $5.1 \times 10^6/\text{kg}$) was harvested for transplantation. The effectiveness of mobilization in two groups was comparable 90.2 % for the filgrastim + plerixafor regimen and 68.7 % for pegfilgrastim + plerixafor ($p = 0.08$). The use of the filgrastim + plerixafor combination in patients with low baseline $CD34^+$ cell counts increased the number of hematopoietic stem cells up to $6.6-63 \times 10^6/\mu\text{L}$ (median $27.1 \times 10^6/\mu\text{L}$), thus allowing to harvest a good quality graft in 83.3 % of cases ($p = 0.0001$). When the level of $CD34^+$ cell counts was in the «grey zone», successful graft harvesting was performed in 90 % of cases: $1.74-4.6 \times 10^6/\text{kg}$; median $3.1 \times 10^6/\text{kg}$ ($p = 0.0001$). Complications associated with plerixafor were observed in 2 cases: diarrhea ($n = 1$) and hypocalcaemia ($n = 1$).

Conclusion. In patients who are poor mobilizers, the use of plerixafor-containing regimens increased the chance of successful graft harvesting with good tolerability.

Keywords: hematopoietic stem cell mobilization, G-CSF, pegfilgrastim, plerixafor.

Received: February 17, 2016

Accepted: February 18, 2016

For correspondence: Maksim Anatol'evich Kucher, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-62-60; e-mail: doctorkucher@yandex.ru

For citation: Kucher MA, Motalkina MS, Klimova OU, et al. Plerixafor in Patients with Decreased Mobilizing Ability of Autologous Hematopoietic Stem Cells. Clinical oncohematology. 2016;9(2):155–61 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-155-161

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная цитостатическая терапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, множественной миеломой и чувствительными к химиотерапии солидными опухолями [1]. По данным европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), около 87 % аутоТГСК проводятся пациентам с лимфомами и множественной миеломой [2]. В большинстве случаев источником трансплантата являются аутологичные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), полученные из периферической крови [3]. По сравнению с аспиратом костного мозга они имеют ряд преимуществ: сокращение срока вос-

становления гемопоэза после аутоТГСК на 2–3 дня, уменьшение потребности в антибактериальной терапии, сокращение длительности госпитализации, отсутствие риска, связанного с общим наркозом, возможность получения большого количества гемопоэтических клеток. Для успешной заготовки трансплантата с помощью цитафереза необходимо мобилизовать ГСК в периферическую кровь, что традиционно достигается тремя основными способами: изолированным применением цитостатических препаратов или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), а также сочетанием этих методов [4].

Общепринято, что минимальное количество клеток $CD34^+$ в трансплантате должно составлять не менее $2 \times 10^6/\text{kg}$ массы тела пациента, оптимальное — $4-6 \times 10^6/\text{kg}$ [4]. При множественной миеломе клеточ-

ность трансплантата должна быть выше из-за потенциально возможной тактики тандемной аутоТГСК. Недостаточное количество клеток CD34⁺ в трансплантате удлиняет период восстановления гемопоэза, что ведет к увеличению риска инфекционных и геморрагических осложнений.

Однако актуальной проблемой является недостаточная эффективность мобилизации у группы пациентов, так называемых плохих мобилизаторов («poor mobilizer»), как правило, с предельной цитостатической предшествующей терапией в анамнезе, вовлечением костного мозга в патологический процесс в дебюте заболевания и отсутствием ремиссии. По данным разных авторов, неудачные попытки получить трансплантат из периферической крови составляют 5–40 % [5]. Частота неудач зависит от наличия больших и малых факторов риска у пациента [6–8].

Большие факторы риска:

- лучевая терапия на область костномозговой ткани;
- предшествующая терапия флударабином, мелфаланом и леналидомидом;
- тромбоцитопения < 150 × 10⁹/л.

Малые факторы риска:

- > 2 линий химиотерапии в анамнезе;
- клеточность костного мозга < 30 % на момент начала мобилизации;
- возраст > 65 лет.

В 2012 г. на основе консенсуса был принят документ от имени исследователей ЕВМТ о мобилизации ГСК, в котором отмечено, что наиболее значимым предиктором неудачи мобилизации при лимфомах и множественной миеломе является малое количество клеток CD34⁺ в периферической крови до цитафереза [9]. Известно, что при лимфомах неудачи мобилизации встречаются чаще (15–46 %), чем при миеломной болезни (3–10 %) [10].

При неудачной первичной мобилизации с помощью химиотерапии или Г-КСФ с целью увеличить вероятность успешной повторной заготовки трансплантата следует изменить схему терапии: использовать сочетание цитостатической терапии и Г-КСФ, а в некоторых случаях — прибегнуть к миелоэкспузии. Однако и эти попытки не всегда успешны и требуют иного подхода для усиления мобилизационного эффекта и улучшения качества трансплантата.

Для решения этой проблемы схемы мобилизации могут быть дополнены обратимым антагонистом CXCR4 — плериксафором. В норме в костном мозге стромальное микроокружение создает для ГСК костномозговые ниши. Процесс мобилизации (выхода клеток из ниш) и хоуминга (возврата в ниши) опосредован взаимодействиями многих молекул, но основную роль по удержанию ГСК в костномозговой ткани выполняет хемокиновый рецептор CXCR4 и его лиганд, в частности фактор-1 стромальных клеток (stromal cell-derived factor-1). Плериксафор и Г-КСФ могут временно нарушать связь ГСК со стромальным микроокружением и обеспечивать выход ГСК из костного мозга в кровотоки [11].

Крупный метаанализ клинических исследований по применению плериксафора показал высокую мобилизационную эффективность этого препарата, но без влияния на скорость приживления трансплантата [12]. В частности, использование комбинации плериксафор + Г-КСФ при множественной миеломе увеличивает

вероятность получения трансплантата с клеточностью ≥ 6 × 10⁶ CD34⁺ кл./кг в 71,6 % случаев и в 59 % случаев при неходжкинской лимфоме с клеточностью ≥ 5 × 10⁶ CD34⁺ кл./кг [13, 14]. Важно отметить, что ГСК, полученные с помощью плериксафора, содержат большее количество эффекторных CD34⁺133⁺CD38⁻ клеток, Т-лимфоцитов, естественных киллеров, тем самым сокращая срок восстановления лимфоцитов [15].

Традиционный режим стимуляции, который применяется во многих трансплантационных центрах, следующий: 1–4-й день — филграстим по 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки, 4-й день — плериксафор 0,24 мг/кг подкожно за 12 ч до цитафереза, 5-й день — филграстим 5 мкг/кг подкожно, через 1 ч — сеанс цитафереза. [16]. При необходимости введение Г-КСФ и плериксафора продолжают еще 1–2 дня. Первая процедура цитафереза проводится строго с учетом фармакокинетики ингибитора CXCR4: пик мобилизации отмечается через 4 ч после внутривенного введения и через 10–12 ч после подкожного.

Тем не менее, несмотря на свою эффективность, применение плериксафора в монорежиме не показано из-за сниженной его активности по сравнению с Г-КСФ [17]. Более того, описаны случаи успешной стимуляции ГСК с помощью химиотерапии после первичной неэффективной мобилизации комбинацией Г-КСФ + плериксафор [18]. В единичных исследованиях рассматриваются экспериментальные схемы мобилизации с неплохим потенциалом — пэгфилграстим + плериксафор [19].

Несмотря на накопленный опыт, в т. ч. и российский, а также обнадеживающие результаты в плане эффективности и краткосрочной безопасности, в педиатрической практике применение ингибитора CXCR4 в схемах мобилизации ГСК осуществляется «off-label» (не по прямым показаниям) [20].

Использование плериксафора не исключает случаев неэффективной мобилизации и может потребовать повторного введения препарата и дополнительной процедуры цитафереза ГСК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 63 пациента, из них 4 были в возрасте до 18 лет. Всем больным с августа 2012 г. по декабрь 2015 г. выполнялась мобилизация ГСК с использованием различных схем на основе плериксафора с целью получить аутологичный трансплантат в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (n = 27), НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (n = 20), Северо-западном федеральном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (n = 8) и Городской клинической больницы № 31 г. Санкт-Петербурга (n = 8) (табл. 1). Преимущественно использовались две схемы мобилизации: филграстим + плериксафор (n = 41) и пэгфилграстим + плериксафор (n = 16). Еще у 6 пациентов применялась схема филграстим + плериксафор с предшествующей цитостатической терапией.

Кандидатами для применения плериксафора были пациенты из группы «плохих мобилизаторов»: с одной или более неэффективной попыткой получения трансплантата в анамнезе (n = 41) либо низким числом клеток CD34⁺ в периферической крови после мобилизации Г-КСФ или цитостатическими препаратами. В данном случае использовалась классическая схема мобилизации:

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Группа		
	Филграстим + плериксафор (n = 41)	Пэгфилграстим + плериксафор (n = 16)	Филграстим + плериксафор + ХТ (n = 6)
Возраст (медиана), лет	10–67 (38)	19–55 (37,8)	21–58 (39,7)
Пол, мужской/женский	22/19	8/8	2/4
Диагноз			
Лимфома Ходжкина	9	4	1
Неходжкинские лимфомы	15	12	3
Множественная миелома	8	—	2
Медуллобластома	5	—	—
Острый лимфобластный лейкоз	1	—	—
Острый плазмноклеточный лейкоз	1	—	—
Герминогенная опухоль яичка	1	—	—
Хориокарцинома средостения	1	—	—
Поражение костного мозга в дебюте	6 (14,6 %)	2 (12,5 %)	1 (16,7 %)
Лечение до мобилизации			
Курсы ХТ (число курсов)	0–25	4–12	4–14
Лучевая терапия (число больных)	11 (26,9 %)	2 (12,5 %)	—
Предшествующие неудачные попытки заготовки трансплантата*			
Не проводились	21 (51,2 %)	12 (75 %)	2 (33,3 %)
Цитаферез			
1 процедура	8	1	4
2 процедуры	4	—	—
Миелоксфузия			
1 операция	11	3	—
2 операции	1	—	—

* Неудачная попытка заготовки трансплантата — получение CD34⁺ < 2 × 10⁶ кл./кг. ХТ — химиотерапия: циклофосфамид 1500 мг/м² 2 раза в сутки в течение 2 дней (n = 2); цитарабин 1600 мг/м² однократно (n = 2); R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) (n = 2).

Г-КСФ по 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 4 дней, 4-й день в 24.00 — плериксафор 0,24 мг/кг подкожно, 5-й день — филграстим 5 мкг/кг подкожно, затем в 10.00 — сеанс цитафереза. Лабораторный мониторинг был следующим: количество лейкоцитов в периферической крови — ежедневно; с 4-го дня мобилизации — количество клеток CD34⁺ в 1 мл крови методом проточной цитометрии аппаратом BD FACSCalibur (США) (табл. 2). Процедуру цитафереза в большинстве случаев проводили

при уровне CD34⁺ > 20 × 10⁶ кл./мкл на аппарате COBE Spectra (Gambro, США) или Trima Accel (Terumo BCT, США).

В настоящее время стандартом мобилизации является консенсус EBMT 2012 г. по мобилизации ГСК, согласно которому решение о применении плериксафора основывается на количестве клеток CD34⁺ на 4-й день мобилизации Г-КСФ по данным проточной цитометрии (рис. 1).

У 22 из 41 пациента мобилизация выполнялась при низком уровне клеток CD34⁺ (< 10 × 10⁶ кл./мкл), у 10 — при уровне 10–20 × 10⁶ кл./мкл, что соответствует пограничному состоянию. Применять плериксафор в последнем случае следует, исходя из наличия дополнительных факторов, негативно влияющих на процесс мобилизации, и при необходимости проведения тандемной аутоТГСК.

Вторую группу составили 16 пациентов, которым мобилизация проводилась комбинацией пэгфилграстим + плериксафор: 1-й день — пэгфилграстим 6 мг подкожно, 4-й день — плериксафор 0,24 мг/кг подкожно в 6.00, за 11 ч до цитафереза.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью приложения Microsoft Excel 2007 и программы IBM SPSS Statistics v.22.0 с применением однофакторного дисперсионного анализа — критерия Стьюдента, таблиц сопряженности и критерия χ^2 — Пирсона, дисперсионного анализа ANOVA, непараметрического метода сравнения выборок — критерия Манна—Уитни. Различие между отдельными показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 63 пациента, преимущественно с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами (n = 44), множественной миеломой (n = 10) и другими онкогематологическими заболеваниями (n = 9). Большинство пациентов (n = 42; 73,7 %) имели распространенные стадии заболевания и большой объем предшествующей химиолучевой терапии на момент заготовки трансплантата: 3 и более линий цитостатической терапии в анамнезе — 30,2 % (n = 19); лучевая терапия — 20,6 % (n = 13). У 18,9 % (n = 10) больных в дебюте заболевания определялось поражение костного мозга, что также считается независимым неблагоприятным фактором при получении ГСК. У 55,6 % (n = 35) больных не было предшествующих попыток заготовки аутологичного

Таблица 2. Протокол получения гемопоэтических стволовых клеток комбинацией Г-КСФ + плериксафор методом цитафереза

Стимуляция аутоТГСК и цитаферез	Д1	Д2	Д3	Д4	Д5
Филграстим 5 мкг/кг п/к 2 или 1 раз в сутки	Х Х	Х Х	Х Х	Х Х	Х
Плериксафор 0,24 мг/кг п/к				Х	

Цитаферез при уровне CD34⁺ > 20 × 10⁶ кл./мкл

за 12 ч до цитафереза



Д — день мобилизации.

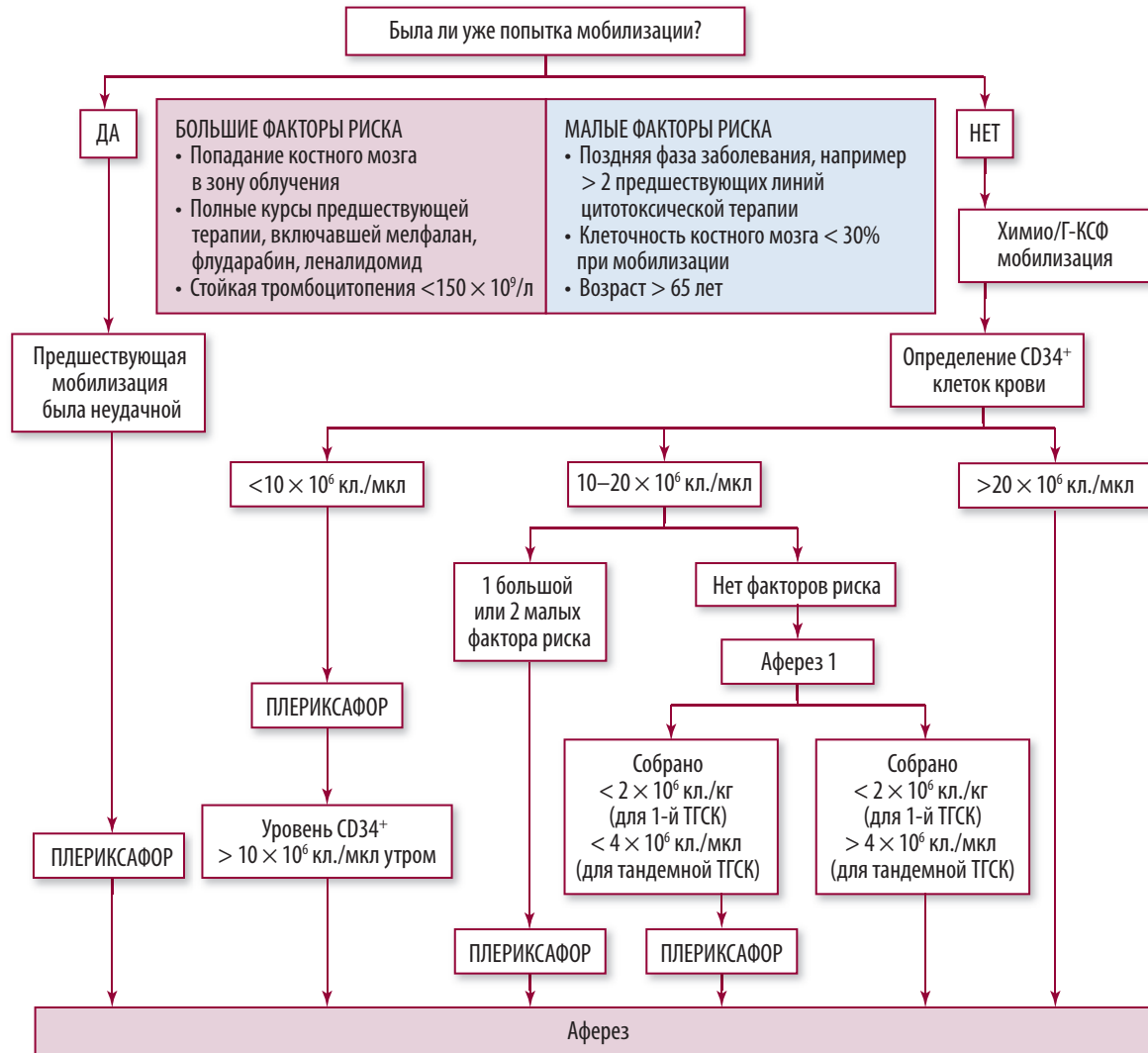


Рис. 1. Алгоритм выбора метода мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зависимости от количества клеток CD34+ перед цитаферезом

Fig. 1. Algorithm for choosing method for hematopoietic stem cell (ГСК) mobilization depending on the CD34+ count prior to the cytapheresis

трансплантата, у 33,3 % ($n = 21$) — 1 неэффективная попытка, у 11,1 % ($n = 7$) — 2 и более неэффективных попыток. У больных с процедурой мобилизации в 57,1 % случаев ($n = 16$) в качестве мобилизирующего агента использовалась монотерапия Г-КСФ, в 28,6 % ($n = 8$) — Г-КСФ + химиотерапия (циклофосфамид, R-ДНАР), в 1 случае — неудачная мобилизация с помощью схемы пэгфилграстим + плериксафор. У 15 пациентов в качестве метода заготовки трансплантата выполнялась миелоэксфузия, в результате которой не удалось достичь целевого уровня клеток CD34+. В дальнейшем при использовании режимов мобилизации, содержащих плериксафор, только у 2 (13,3 %) из 15 больных с миелоэксфузией в анамнезе не удалось получить трансплантат достаточной клеточности.

В настоящем исследовании мобилизация ГСК выполнялась с помощью комбинаций филграстим + плериксафор ($n = 41$) и пэгфилграстим + плериксафор ($n = 16$). Группы были однородными по полу и возрасту больных, отличие отмечалось в структуре нозологий: во 2-й группе не было пациентов со множественной миеломой.

При оценке эффективности мобилизации с включением плериксафора отмечены сравнимые показатели в обеих группах — 90,2 и 68,7 % ($p = 0,08$),

что означало возможность заготовить $CD34^+ \geq 2 \times 10^6$ кл./кг в продукте цитафереза. Представленные схемы терапии позволили существенно увеличить количество клеток CD34+ в периферической крови. После мобилизации с помощью Г-КСФ (филграстим или пэгфилграстим), количество клеток CD34+ в периферической крови составило 0–17 $\times 10^6$ кл./мкл (медиана 9,8 $\times 10^6$ кл./мкл). Последующее введение плериксафора увеличивало уровень CD34+ до 2–89 $\times 10^6$ кл./мкл (медиана 31,6 $\times 10^6$ кл./мкл) ($p = 0,0001$).

При этом особое внимание уделялось способности мобилизовать достаточное количество ГСК при низком ($< 10 \times 10^6$ кл./мкл) или пограничном ($10-20 \times 10^6$ кл./мкл) числе клеток CD34+ в периферической крови после базовой стимуляции Г-КСФ. Сниженный уровень клеток CD34+, как правило, наиболее характерен для пациентов с несколькими линиями противоопухолевой терапии в анамнезе.

В группе филграстима + плериксафор у 12 пациентов отмечался низкий уровень клеток CD34+ (0–10 $\times 10^6$ кл./мкл, медиана 5,3 $\times 10^6$ кл./мкл). Введение плериксафора приводило к увеличению количества ГСК до 6,6–63,0 $\times 10^6$ кл./мкл (медиана 27,1 $\times 10^6$ кл./мкл; $p = 0,0001$). Данные результаты

позволили в 83,3 % случаев получить адекватный по клеточности трансплантат: количество CD34⁺ составило 2,1–5,6 × 10⁶ кл./кг, медиана 3,7 × 10⁶ кл./кг. У 3 (25 %) больных было достаточно одной процедуры цитафереза для достижения целевого уровня ГСК, а у 7 (58,3 %) потребовалось дополнительное введение плериксафора в дозе 0,24 мг/кг подкожно за 12 ч до повторного цитафереза. У 2 (16,7 %) пациентов заготовка ГСК не проводилась из-за малого количества клеток CD34⁺ (< 10 × 10⁶ кл./кг) в периферической крови после введения филграстима и плериксафора.

У 10 больных уровень клеток CD34⁺ в периферической крови после терапии филграстимом определялся в пограничной зоне и составил 11,4–17 × 10⁶ кл./мкл (медиана 15,3 × 10⁶ кл./мкл). После введения плериксафора уровень клеток CD34⁺ повышался до 15–89 × 10⁶ (медиана 43,4 × 10⁶ кл./мкл; $p = 0,0001$). В ходе последующего цитафереза в 90 % случаев удалось заготовить качественный трансплантат: количество клеток CD34⁺ в продукте афереза составило 1,74–4,6 × 10⁶ кл./кг (медиана 3,1 × 10⁶ кл./кг). У 5 (50 %) больных было достаточно одной процедуры цитафереза для достижения целевого уровня ГСК. В 40 % случаев ($n = 4$) потребовалось 2 и более сеансов цитафереза: у 3 пациентов мобилизация осуществлялась филграстимом в дозе 5 мкг/кг подкожно и у 1 — с помощью комбинации филграстим + плериксафор в стандартной дозе. У 1 (10 %) пациента заготовку ГСК не проводили из-за малого количества клеток CD34⁺ в периферической крови.

В целом полученные данные указывают на достаточную эффективность комбинации филграстим + плериксафор у пациентов, относящихся к группе «плохих мобилизаторов», и на отсутствие значимых различий в эффективности мобилизации как при низком уровне клеток CD34⁺, так и пограничном ($p = 0,8$).

Иная стратегия терапии использовалась у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым мобилизация ГСК осуществлялась с помощью схемы пэгфилграстим + плериксафор ($n = 16$). У этой когорты больных высокодозная цитостатическая терапия с последующей аутоТГСК использовалась в качестве консолидации первой ремиссии. В 31,3 % случаев ($n = 5$) цитаферез проводился уже после первой линии терапии; только у 3 пациентов ранее были попытки получения трансплантата.

Комбинация пэгфилграстим + плериксафор приводила к увеличению уровня CD34⁺ до 2,58–44,5 × 10⁶ кл./мкл (медиана 27,9 × 10⁶ кл./мкл) и позволила в 68,8 % случаев выполнить цитаферез с достижением целевого уровня клеток CD34⁺ в трансплантате 1,2–14,5 кл./кг (медиана 6,6 кл./кг). У 10 (91,1 %) больных оказался достаточным 1 сеанс цитафереза, у 1 — 2 сеанса.

Применение плериксафора в комбинации с филграстимом/пэгфилграстимом показало высокую вероятность получения качественного трансплантата: у 54 (85,7 %) пациентов уровень CD34⁺ > 2 × 10⁶ кл./кг (медиана 5,1 × 10⁶ кл./кг).

Анализ краткосрочной безопасности плериксафора показал низкий риск побочных эффектов как у взрослых, так и у детей. Осложнения наблюдались у 2 взрослых пациентов в виде диареи ($n = 1$) и выраженной транзиторной гипокальциемии ($n = 1$).

Мобилизация ГСК с помощью стандартных схем терапии — Г-КСФ в монорежиме, Г-КСФ + химиотерапия — для заготовки аутологичного трансплантата может быть неэффективной в 40 % случаев. Неудачи мобилизации связаны с наличием больших и малых прогностически неблагоприятных факторов, среди которых наибольшее значение отводится количеству клеток CD34⁺ в периферической крови после терапии Г-КСФ.

В настоящем исследовании 73,7 % пациентов относились к категории «плохих мобилизаторов», как правило, с истощенным костномозговым резервом и сниженным общесоматическим статусом в виде органной цитотоксичности и сниженного питательного статуса. В некоторых случаях заготовка трансплантата с последующей аутоТГСК рассматривалась как терапия «спасения» на фоне неэффективных курсов базовой цитостатической терапии.

С целью повысить вероятность заготовки качественного трансплантата необходимо рациональное планирование стратегии лечения пациента с учетом современных прогностических моделей эффективности терапии. Важен контроль над качеством диспансерного наблюдения: соблюдение сроков рестадирирования заболевания с целью оценить результаты лечения и, при необходимости, для своевременного перехода на последующие линии терапии. Следует максимально избегать использования токсичных для пула стволовых клеток цитостатических препаратов (мелфалан, ломустин). Возможность заготовить трансплантат и выполнить аутоТГСК до развития резистентности к химиотерапии, а также достижения предельной цитостатической нагрузки позволит повысить интенсивность и, соответственно, радикальность лечения солидных и гематологических опухолей.

При неудачных попытках мобилизации с помощью стандартных схем терапии целесообразно добавлять ингибитор CXCR4 ГСК, что позволяет повысить вероятность успешной заготовки трансплантата.

Анализ собственных данных показывает сравнимую эффективность комбинаций плериксафор + филграстим и плериксафор + пэгфилграстим при заготовке аутологичного трансплантата. Однако необходимы дальнейшие наблюдения, т. к. при онкогематологических заболеваниях процедура мобилизации использовалась на более ранних этапах лечения, что не позволяет сделать окончательные выводы.

В любом случае применение плериксафора независимо от вида Г-КСФ приводило к уменьшению количества сеансов цитафереза, необходимых для получения целевого уровня клеток CD34⁺ ($\geq 2 \times 10^6$ кл./кг). Отмечалось снижение нагрузки на медицинский персонал, амортизации оборудования и улучшение качества жизни пациента за счет меньшего количества инвазивных вмешательств, возможности проведения аутоТГСК и излечения без дополнительной химиолучевой нагрузки, повторных госпитализаций.

На первый взгляд, применение режимов мобилизации с плериксафором в качестве первой линии терапии выглядит неоправданным с финансовой точки зрения. Однако они могут быть рекомендованы к использованию у пациентов, относящихся к категории «плохих мобилизаторов», с признаками резистентности к химиотерапии

и необходимостью заготовки трансплантата с высоким числом клеток CD34⁺ для тандемной аутоТГСК при множественной миеломе.

ВЫВОДЫ

Плериксафор в комбинации с филграстимом или пэг-филграстимом позволяет увеличить количество клеток CD34⁺ в трансплантате у пациентов, относящихся к группе «плохих мобилизаторов». Отмечается удовлетворительная переносимость плериксафора у взрослых и детей.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.А. Кучер, С.М. Алексеев.

Сбор и обработка данных: М.А. Кучер, М.С. Моталкина, Е.В. Кондакова.

Предоставление материалов исследования: М.А. Кучер, М.С. Моталкина, Д.В. Бабенцкая, Э.И. Подольцева, О.У. Климова, О.Б. Калашникова, М.А. Эстрина, Е.В. Бабенко, Е.В. Кондакова, Д.Э. Певцов.

Анализ и интерпретация данных: М.А. Кучер, Д.В. Моторин, С.М. Алексеев.

Подготовка рукописи: М.А. Кучер.

Окончательное одобрение рукописи: А.Ю. Зарицкий, Б.В. Афанасьев, Н.Б. Михайлова.

Административная поддержка: М.А. Кучер.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219–34. doi: 10.1038/bmt.2009.141.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):174–91. doi: 10.1038/bmt.2010.69.
3. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):485–501. doi: 10.1038/bmt.2011.11.
4. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation:

Guidelines from the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1262–73. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.

5. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.

6. Han X, Ma L, Zhao L, et al. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. *J Clin Apher.* 2012;27(2):64–74. doi: 10.1002/jca.21204.

7. Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, et al. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy.* 2012;14(7):823–9. doi: 10.3109/14653249.2012.681042.

8. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):342–51. doi: 10.1038/bmt.2011.82.

9. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous hematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;49(7):1–5. doi: 10.1038/bmt.2014.39.

10. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol.* 2010;85(6):463–71. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01520.x.

11. Fricker SP. Physiology and Pharmacology of Plerixafor. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(4):237–45. doi: 10.1159/000354132.

12. Hartmann T, Hubel K, Monsef I, et al. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev – Article in press.* 2015. doi: 10.1002/14651858.CD010615.pub2.

13. 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;113:5720–6. doi: 10.1182/blood-2008-08-174946.

14. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767–73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.

15. Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, Nagler A. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(7):886–91. doi: 10.1038/bmt.2014.330.

16. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood.* 2005;106(5):1867–74. doi: 10.1182/blood-2005-02-0468.

17. Fruehauf S. Current Clinical Indications for Plerixafor. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(4):246–50. doi: 10.1159/000354229.

18. Veeraputhiran M, Jain T, Cronin S, et al. Successful hematopoietic stem cell collection in patients who fail initial plerixafor mobilization for autologous stem cell transplant. *J Clin Apheresis.* 2014;26(6):293–8. doi: 10.1002/jca.21321.

19. Herbert KE, Demosthenous L, Wiesner G, et al. Plerixafor plus pegfilgrastim is a safe, effective mobilization regimen for poor or adequate mobilizers of hematopoietic stem and progenitor cells: a phase I clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(8):1056–62. doi: 10.1038/bmt.2014.112.

20. Maschan AA, Balashov DN, Kurnikova EE, et al. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1089–91. doi: 10.1038/bmt.2015.71.