

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Сравнительный анализ эффективности мобилизации и коллекции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и рассеянным склерозом

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

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

Comparative Efficacy Analysis of Mobilization and Collection of Autologous Hematopoietic Stem Cells in Patients with Lymphoproliferative Disorders and Multiple Sclerosis

OV Fedyk, VO Sarzhevskii, DA Fedorenko, VYa Mel'nichenko, YuN Dubinina, NE Mochkin, EG Smirnova, DS Kolesnikova, AE Bannikova

NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнительный анализ мобилизации и коллекции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК) перед проведением аутоТГСК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) и рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. В исследование включено 237 пациентов: 103 — с ЛПЗ и 134 — с РС. Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) проведена 225 пациентам, химиотерапии (циклофосфамид, этопозид) в комбинации с КСФ — 12. У всех больных в день предполагаемого цитафереза исследовали клетки крови на маркер CD34+. Цитаферез начинали, если количество клеток CD34+ превышало $0,01 \times 10^6/\text{мл}$.

Результаты. У 23 (22 %) из 103 больных ЛПЗ количество клеток CD34+ было недостаточным для проведения аутоТГСК (группа «неудачного забора»). В этой группе мобилизация с использованием КСФ проведена 19 больным, химиотерапии + КСФ — 4. Плериксафор вводили 5 больным, у 4 из них повторная мобилизация также не позволила собрать достаточное количество клеток. У 80 пациентов с ЛПЗ количество мобилизованных и собранных клеток CD34+ позволяло провести аутоТГСК (группа «удачного забора»). В этой группе аутоТГСК выполнена у 77 пациентов, мобилизация с использованием КСФ — у 74, химиотерапии + КСФ — у 6, плериксафора — у 11. Медиана общего числа клеток CD34+ в группе «удачного забора» составила $2,7 \times 10^6/\text{кг}$. У всех 134 пациентов РС количество полученных клеток CD34+ позволяло выполнить аутоТГСК. Мобилизация с использованием только КСФ проведена всем больным группы. Медиана общего количество клеток CD34+ в группе РС составила $2,34 \times 10^6/\text{кг}$. Мы оценили возможные факторы риска «неудачной» мобилизации ГСК при ЛПЗ. Учитывали возраст, пол, лучевую терапию в анамнезе, число линий противоопухолевого лечения до аутоТГСК, эффект лечения до

ABSTRACT

Aim. Comparative efficacy analysis of autologous hematopoietic stem cells (HSC) prior to auto-HSCT in patients with lymphoproliferative disorders (LPDs) and multiple sclerosis (MS).

Materials & Methods. The trial included 237 patients: 103 LPD and 134 MS patients. In 225 patients HSC mobilization involved only colony-stimulating factors (CSFs), in 12 patients chemotherapy (cyclophosphamide, etoposide) was combined with CSFs. On the intended date of cytopheresis all the patients were tested for CD34+ marker expression. Cytopheresis followed in the patients with CD34+ count more than $0.01 \times 10^6/\text{mL}$.

Results. In 23 (22 %) LPD patients CD34+ count was too low for auto-HSCT ('collection failure group'). Within this group 19 patients received CSF mobilization, and 4 patients received chemotherapy + CSF. Plerixafor was administered in 5 patients, in 4 of them a repeated mobilization also failed to collect enough cells. In 80 LPD patients the number of mobilized and collected CD34+ cells was sufficient for auto-HSCT ('collection success group'). Within this group 77 patients received auto-HSCT, 74 patients were treated with CSF mobilization, 6 patients received chemotherapy + CSF, and in 11 patients plerixafor was administered. Median total number of CD34+ cells in the 'collection success group' was $2.7 \times 10^6/\text{kg}$. All 134 MS patients had enough CD34+ cells for auto-HSCT. All of them received CSF mobilization. Median total number of CD34+ cells in the MS group was $2.34 \times 10^6/\text{kg}$. Potential risk factors for HSC mobilization failure in LPDs were evaluated. They included age, gender, prior radiotherapy, number of antitumor treatment lines prior to auto-HSCT, clinical response prior to auto-HSCT (complete/partial remission or stabilization), and HSC mobilization regimen. These factors with the exception of gender were not associated with mobilization failure parameters. The worst mobilization outcomes were reported in male patients.

аутоТГСК (полная, частичная ремиссия или стабилизация), режим мобилизации ГСК. Перечисленные факторы, кроме пола пациентов, не отнесены к параметрам «неудачной» мобилизации. Худшие показатели мобилизации отмечались у лиц мужского пола.

Заключение. У 22 % больных ЛПЗ не удалось реализовать план лечения, включавший высокодозную химиотерапию и аутоТГСК, вследствие недостаточного количества аутологичных клеток CD34+ в продукте афереза. Возможным прогностическим фактором «неудачной» мобилизации при ЛПЗ может служить мужской пол пациента.

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

Получено: 25 июня 2018 г.

Принято в печать: 8 декабря 2018 г.

Для переписки: Оксана Владимировна Федык, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(968)748-93-42; e-mail: ksen1005@inbox.ru.

Для цитирования: Федык О.В., Саржевский В.О., Федоренко Д.А. и др. Сравнительный анализ эффективности мобилизации и коллекции аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и рассеянным склерозом. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):51–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-51-58

Conclusion. In 22 % of LPD patients the planned high-dose chemotherapy and auto-HSCT failed due to insufficient counts of autologous CD34+ cells in apheresis product. Male gender can be considered to be a prognostic factor of mobilization failure in LPDs.

Keywords: lymphoproliferative disorders, autologous transplantation, mobilization of peripheral blood stem cells, autoimmune diseases, multiple sclerosis.

Received: June 25, 2018

Accepted: December 8, 2018

For correspondence: Oksana Vladimirovna Fedyk, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(968)748-93-42; e-mail: ksen1005@inbox.ru.

For citation: Fedyk OV, Sarzhevskii VO, Fedorenko DA, et al. Comparative Efficacy Analysis of Mobilization and Collection of Autologous Hematopoietic Stem Cells in Patients with Lymphoproliferative Disorders and Multiple Sclerosis. Clinical oncohematology. 2019;12(1):51–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-51-58

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в настоящее время может использоваться как этап лечения при ряде лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), в частности при множественной миеломе [1], неходжкинских лимфомах, лимфоме Ходжкина [2]. Выполнение трансплантации может улучшать как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость пациентов [3–8].

Рассеянный склероз (РС) представляет собой аутоиммунное заболевание ЦНС, опосредуемое Т-клетками. К настоящему времени все одобренные медикаментозные методы лечения РС оказывают эффект за счет модуляции иммунной системы, не устраняя причины заболевания. Гипотеза о возможной эффективности ВДХТ и аутоТГСК при РС базировалась на способности трансплантации «перестроить» иммунную систему с нивелированием эффекта аутоиммунной агрессии к тканям нервной системы. Проведенные ранее доклинические исследования продемонстрировали положительное влияние аутоТГСК на течение заболевания, особенно на этапе воспалительных, но не нейродегенеративных изменений в ЦНС [9].

Эффективность ТГСК при РС была доказана в рамках крупных международных многоцентровых и российских исследований. Так, по результатам исследования HALT-MS, в котором оценивали эф-

фективность и безопасность иммуносупрессивной терапии с ТГСК у пациентов с ремиттирующим РС при неэффективности современной иммуномодулирующей терапии, показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования составил 90,9 % [10]. По опыту российских исследователей известно, что у 50 % больных РС при применении этого терапевтического подхода отмечается клиническая стабилизация или улучшение, документируемое оценкой баллового показателя EDSS (расширенная шкала инвалидизации) и данными МРТ [11]. Достигнутые результаты сохраняются у большинства больных в отдаленный срок после трансплантации; при этом лучшие результаты наблюдаются у пациентов с ремиттирующим процессом, нежели с прогрессирующим течением заболевания [12].

Реализация плана лечения с включением ВДХТ и аутоТГСК как при ЛПЗ, так и при РС предполагает получение достаточного для проведения трансплантации количества клеток CD34+ при условии успешной мобилизации и коллекции стволовых клеток. Однако в ряде случаев специалисты сталкиваются с невозможностью проведения ВДХТ и аутоТГСК из-за недостаточного получения ГСК у тех больных, которым трансплантация показана. Кроме того, отсутствует единое мнение об оптимальном способе мобилизации периферических стволовых клеток перед проведением аутоТГСК у пациентов с ЛПЗ. В настоящее время также отсутствует общепризнанная прогностическая шкала, в соответствии с которой можно было бы выделять пациентов с высоким риском «неудачной»

мобилизации и коллекции ГСК. Известно также, что выполнение «пустых» аферезов, когда не удается получить достаточное для проведения трансплантации количество клеток CD34+, сопряжено с существенными экономическими затратами. Нерешенными остаются вопросы, связанные с определением показаний к трансплантации у пациентов с РС, критериев отбора больных, методов мобилизации ГСК. Важно также отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о сравнительном анализе результатов мобилизации и коллекции ГСК при ЛПЗ и РС. Все вышеизложенное определяет актуальность исследований в отношении мобилизации и коллекции ГСК при ЛПЗ и РС.

Существует несколько способов мобилизации стволовых клеток. Мобилизация может осуществляться с помощью:

- 1) гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ);
- 2) Г-КСФ + химиотерапия (циклофосфамид, этопозид);
- 3) курсов плановой ВДХТ (DНАР, ICE, ESHAP), предшествующих трансплантации, + КСФ;
- 4) плериксафора + Г-КСФ.

Введение препаратов Г-КСФ (филграстим, ленограстим) является наиболее часто используемым способом мобилизации ГСК. Г-КСФ вводят, как правило, в дозе 10–12 мкг/кг в течение 5–7 дней [13, 14]. Некоторые исследователи используют Г-КСФ в более высоких дозах — до 32 мкг/кг ежедневно [15]. Мобилизация с помощью Г-КСФ может использоваться как при ЛПЗ, так и при РС.

Стратегия мобилизации «Г-КСФ + химиотерапия» имеет свои преимущества и недостатки в сравнении с использованием только Г-КСФ. Преимуществами такого подхода являются противоопухолевый эффект мобилизации и улучшение качества трансплантата за счет предполагаемого уменьшения опухолевой массы или эрадикации опухолевого клона с помощью химиопрепарата, используемого в протоколе мобилизации [16]. Недостатки связаны с побочными эффектами химиотерапии и невозможностью точно определить день предполагаемого цитафереза. В качестве противоопухолевых средств могут применяться циклофосфамид, этопозид, винорелбин и цитарабин [17]. Может также использоваться комбинация этих препаратов. Коллекция ГСК осуществляется после восстановления уровня лейкоцитов. Временной промежуток между введением цитостатика и коллекцией ГСК зависит от используемого препарата и его дозы, но в среднем составляет 10–12 дней. Мобилизация с помощью химиотерапии в сочетании с Г-КСФ может выполняться не только при ЛПЗ, но и при РС. При РС в качестве химиопрепарата чаще всего используется циклофосфамид [18, 19].

Курсы плановой ВДХТ (DНАР, ICE, ESHAP), предшествующие трансплантации, в сочетании с КСФ также могут использоваться для мобилизации ГСК у пациентов с ЛПЗ. Естественно, такой подход нереализуем для мобилизации ГСК у больных РС. Так же как и при мобилизации упомянутыми выше цитостатиками (циклофосфамид, этопозид, цитарабин), мобилизацию начинают после окончания периода агранулоцитоза на фоне введения КСФ. Уровень лейкоцитов,

при котором обычно начинают аферезы, составляет 1×10^9 /л и более. Недостатками указанного подхода к мобилизации являются невозможность точного определения дня начала цитаферезов и низкий уровень тромбоцитов ($< 30 \times 10^9$ /л) вследствие предшествующей цитостатической нагрузки, определяемый у ряда пациентов с предшествующим лечением и совпадающий со временем пика клеток CD34+ в периферической крови (ситуация, когда аферез проводить нужно, но имеются противопоказания в связи с тромбоцитопенией).

Использование плериксафора в сочетании с Г-КСФ — метод, позволяющий в ряде случаев получить необходимое количество ГСК после предшествующих неудачных попыток мобилизации и коллекции у пациентов с ЛПЗ [1, 20]. Препарат не используется для мобилизации ГСК при РС.

В настоящее время известны факторы, которые могут влиять на успех мобилизации при ЛПЗ. Выделяют две основные группы: факторы, **связанные с предшествующим противоопухолевым лечением**, и факторы, **связанные с пациентом и особенностями заболевания**.

К первой группе факторов относятся:

- многочисленные курсы химиотерапии, предшествовавшие трансплантации;
- использование на этапе до трансплантации мелфалана, флударабина, алкилирующих агентов, леналидомида;
- предшествовавшая лучевая терапия;
- статус противоопухолевого ответа до ТГСК (ремиссия, стабилизация или прогрессирование; число режимов мобилизации).

Вторую группу факторов составляют:

- пожилой возраст;
- неходжкинские лимфомы;
- поражение костного мозга опухолью;
- неполное восстановление уровня тромбоцитов после химиотерапии;
- сахарный диабет.

Кроме того, выделяют **факторы риска «неудачной» мобилизации. Они оцениваются непосредственно в период мобилизации.** К ним относятся:

- тромбоцитопения (как следствие использования цитостатиков для мобилизации);
- в ряде случаев число тромбоцитов может снижаться настолько, что не удастся начать цитаферез из-за риска геморрагических осложнений;
- низкая концентрация клеток CD34+ в периферической крови в день предполагаемого афереза;
- низкая концентрация клеток CD34+ в продукте в 1-й день афереза.

В доступной литературе отсутствуют данные о факторах риска «неудачной» мобилизации у больных РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования оценивали клинические данные больных, находившихся в отделении гемато-

логии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ в период с февраля по декабрь 2016 г. В исследование было включено 237 пациентов: 103 — с ЛПЗ, 134 — с РС. Пациенты были в возрасте 18–65 лет. Женщин было 151, мужчин — 86.

Мобилизация ГСК с использованием только Г-КСФ проведена 134 больным РС и 91 пациенту с ЛПЗ, химиотерапии (циклофосфамид, этопозид) в комбинации с Г-КСФ — 12 пациентам с ЛПЗ. У 16 пациентов с предшествовавшими «неудачными» мобилизацией и коллекцией использовался плериксафор в сочетании с Г-КСФ.

Для цитафереза периферических ГСК применяли клеточные сепараторы Наemonetics MCS+ и Spectra Optia.

Исследование количества клеток CD34+ в крови и лейкоконцентрате выполнялось в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ на проточном цитометре FACSCalibur.

Количество клеток CD34+ периферической крови исследовали у всех пациентов в день предполагаемого цитафереза. Цитаферез начинали, если количество клеток CD34+ превышало $0,01 \times 10^6/\text{мл}$.

Для сравнения показателей были сформированы три группы: 1-я — больные ЛПЗ с неудачным забором, 2-я — больные ЛПЗ с удачным забором, 3-я — пациенты с РС.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и MS Excel. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием критериев сравнения для двух выборок (*t*-критерий Стьюдента/ранговый критерий Манна—Уитни). Силу связи между анализируемыми параметрами оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа пациентов с неудачным забором

Первую группу («неудачный забор») составили 23 пациента с ЛПЗ: 13 женщин и 10 мужчин. Медиана возраста — 38,5 года (диапазон 18–65 лет). Распределение пациентов в соответствии с установленным диагнозом представлено в табл. 1.

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

Дистанционная лучевая терапия до аутоТГСК проводилась 5 из 23 больных группы «неудачного забора».

Статус противоопухолевого ответа до аутоТГСК представлен в табл. 2.

Все 23 пациента группы «неудачного забора» получили один режим мобилизации, два режима — 4. Мобилизация с использованием только КСФ проведена у 23 больных группы, химиотерапии + КСФ — у 4. Плериксафор вводили 5 больным. У 4 больных из группы плериксафора выполнялся повторный режим мобилизации, который также не позволил заготовить достаточное количество ГСК.

Таблица 1. Распределение пациентов группы «неудачного забора» в соответствии с установленным диагнозом

Диагноз	Число пациентов
Лимфома Ходжкина	11
Неходжкинские лимфомы	7
Множественная миелома	5
Всего	23

Таблица 2. Статус противоопухолевого ответа перед аутоТГСК

Статус до аутоТГСК	Число пациентов
Полная ремиссия	10
Частичная ремиссия	9
Стабилизация	2
Прогрессирование	2
Всего	23

Таблица 3. Количество клеток CD34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «неудачного забора»

Количество клеток CD34+	Число наблюдений	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови, $\times 10^6/\text{мл}$	23	0,0024	0,0005	0,02
CD34+ в лейкоконцентрате, $\times 10^6/\text{мл}$	4	0,35	0,22	0,47
CD34+ в лейкоконцентрате, %	4	0,16	0,08	0,24
Общее количество CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	4	0,385	0,0	0,96

Таблица 4. Распределение пациентов группы «удачного забора» в соответствии с установленным диагнозом

Диагноз	Число пациентов
Лимфома Ходжкина	44
Неходжкинские лимфомы	20
Множественная миелома	16
Всего	80

Таблица 5. Статус противоопухолевого ответа перед аутоТГСК

Статус до аутоТГСК	Число пациентов
Полная ремиссия	29
Очень хорошая частичная ремиссия	7
Частичная ремиссия	43
Стабилизация	1
Прогрессирование	0
Всего	80

Таблица 6. Количество CD34+ в крови и лейкоконцентрате в группе «удачного забора»

Количество клеток CD34+	Число наблюдений	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови, $\times 10^6/\text{мл}$	80	0,02	0,0	0,89
CD34+ в лейкоконцентрате, $\times 10^6/\text{мл}$	80	0,84	0,33	9,08
CD34+ в лейкоконцентрате, %	80	0,42	0,13	5,47
Общее количество CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$	80	2,7	1,2	9,3

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа общего количества клеток CD34+ с клиническими и лабораторными показателями после аутоТГСК в группе «удачного забора»

Анализируемый параметр	Число наблюдений	Коэффициент корреляции Спирмена		Интерпретация
		R	p	
Общее количество клеток CD34+ и период агранулоцитоза	69	-0,4	0,0005	Удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве клеток CD34+
Общее количество клеток CD34+ и тромбоциты	70	0,3	0,010	Более быстрое восстановление тромбоцитов при большем количестве клеток CD34+
Общее количество клеток CD34+ и длительность пребывания в стационаре	69	-0,3	0,030	Увеличение длительности пребывания в стационаре при меньшем количестве клеток CD34+

У 19 пациентов аферезы не выполнялись, т. е. у большинства больных группы из-за малого количества клеток CD34+ в крови заборы так и не состоялись. Аферезы были выполнены только у 4 пациентов, но общее количество клеток CD34+ в лейкоконцентрате было недостаточным ($< 1 \times 10^6$ клеток/кг) для выполнения аутоТГСК (табл. 3).

Группа пациентов с удачным забором

Вторую группу («удачный забор») составили 80 пациентов: 51 женщина и 29 мужчин. Медиана возраста 34 года (диапазон 19–64 года). Распределение пациентов в соответствии с установленным диагнозом представлено в табл. 4.

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

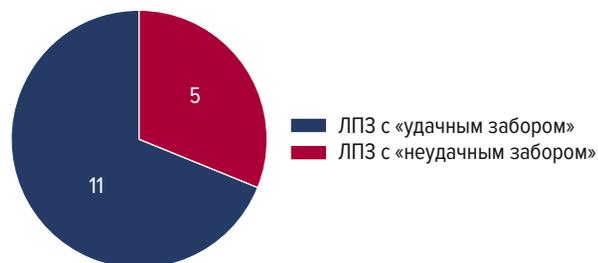
Дистанционная лучевая терапия до аутоТГСК не проводилась 51 пациенту, проводилась — 29. Статус противоопухолевого ответа до аутоТГСК представлен в табл. 5.

Все 80 пациентов группы получили один режим мобилизации, два режима — 6 пациентов, три — 1. Мобилизация с использованием КСФ была проведена у 80 больных группы, химиотерапии + КСФ — у 6, плериксафора — у 11. Из 80 больных аутоТГСК выполнена у 77. ТГСК не проводилась 3 пациентам в связи с прогрессированием заболевания. Общее количество клеток CD34+ было достаточным для проведения ТГСК (медиана $2,7 \times 10^6$ /кг) (табл. 6).

Проведен корреляционный анализ результатов мобилизации и коллекции клеток CD34+ с клиническими и лабораторными показателями после трансплантации. По результатам анализа отмечалось удлинение периода агранулоцитоза при меньшем количестве клеток CD34+, более быстрое восстановление числа тромбоцитов при большем количестве клеток CD34+ и увеличение длительности пребывания в стационаре при меньшем количестве клеток CD34+ (табл. 7).

Результаты использования плериксафора у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Общее количество пациентов с ЛПЗ, у которых использовался плериксафор, составило 16 (11 — из группы «удачного забора», 5 — из группы «неудачного забора»). Всем 16 больным плериксафор в сочетании с Г-КСФ назначался после предшествующих неудачных попыток получить достаточное для выполнения

**Рис. 1.** Распределение пациентов в соответствии с удачным или неудачным забором при мобилизации клеток CD34+ плериксафором в сочетании с Г-КСФ

ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

Fig. 1. Distribution of patients due to collection success and collection failure in CD34+ mobilization with plerixafor administration combined with G-CSF

ЛПЗ — lymphoproliferative disorders.

Таблица 8. Количество клеток CD34+ в крови и лейкоконцентрате в группе с рассеянным склерозом

Количество клеток CD34+	Число наблюдений	Медиана	Минимум	Максимум
CD34+ в крови, $\times 10^6$ /мл	2	0,84	0,01	1,67
CD34+ в лейкоконцентрате, $\times 10^6$ /мл	131	1,04	0,07	59,81
CD34+ в лейкоконцентрате, %	130	0,33	0,04	1,15
Общее количество CD34+, $\times 10^6$ /кг	134	2,34	0,59	12,9

аутоТГСК количество клеток CD34+. В результате применения плериксафора у 11 из 16 пациентов было собрано необходимое количество ГСК. У 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату (рис. 1).

Группа пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Группу с аутоиммунными заболеваниями составили 134 пациента с РС: 87 женщин и 47 мужчин. Медиана возраста — 40 лет (диапазон 19–64 года). Все пациенты группы получили только один режим мобилизации. Мобилизация ГСК выполнялась с использованием только КСФ. Всем больным РС в последующем была проведена аутоТГСК. Общее количество клеток CD34+ было достаточным для выполнения трансплантации, медиана этого показателя составила $2,34 \times 10^6$ /кг (табл. 8).

Таблица 9. Результаты корреляционного анализа общего количества клеток CD34+ с клиническими и лабораторными показателями после аутоТГСК в группе с рассеянным склерозом

Анализируемый параметр	Число наблюдений	Коэффициент		Интерпретация
		корреляции Спирмена R	p	
Общее количество клеток CD34+ и период агранулоцитоза	133	-0,18	0,038	Уменьшение периода агранулоцитоза при большем количестве клеток CD34+
Общее количество клеток CD34+ и тромбоциты	133	0,01	0,620	Отсутствие значимой корреляции
Общее количество клеток CD34+ и длительность пребывания в стационаре	133	-0,04	0,600	Отсутствие значимой корреляции

Таблица 10. Влияние пола пациентов на показатели мобилизации и коллекции ГСК

Количество клеток CD34+	Женский пол	Мужской пол	t-критерий	p
CD34+ в лейкоконцентрате, % (медиана)	0,68	0,33	2,37	0,022
Общее количество CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$ (медиана)	3,38	2,38	2,34	0,022

При корреляционном анализе результатов мобилизации и коллекции клеток CD34+ с клиническими и лабораторными показателями после трансплантации было выявлено, что в группе аутоиммунных заболеваний отмечается уменьшение периода агранулоцитоза при большем количестве клеток CD34+ (табл. 9).

Оценка факторов риска «неудачной» мобилизации и коллекции ГСК

В исследовании были изучены известные факторы риска «неудачной» мобилизации и коллекции ГСК у пациентов с ЛПЗ. Оценивали факторы, связанные с предшествующим лечением (лучевая терапия в анамнезе, число линий химиотерапии до аутоТГСК, статус заболевания до аутоТГСК: полная, частичная ремиссия или стабилизация) и факторы, связанные с пациентом (возраст, пол). Кроме того, учитывали, какой режим мобилизации выполнен конкретному пациенту.

Проведенный статистический анализ показал, что перечисленные выше факторы, кроме пола пациентов, не могут расцениваться как предикторы «неудачной» мобилизации в настоящем исследовании. Худшие показатели мобилизации отмечались у пациентов мужского пола (табл. 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании были изучены особенности мобилизации и коллекции ГСК у пациентов с ЛПЗ и РС. ВДХТ и аутоТГСК указанным категориям пациентов выполнялись в одной клинике и в одном временном интервале.

Группу с ЛПЗ составили 103 пациента с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой. У 23 (22 %) пациентов группы количество клеток CD34+ было недостаточным для проведения аутоТГСК. Иными словами, более чем у $1/5$ больных с показаниями к выполнению ВДХТ и аутоТГСК не удалось реализовать намеченный план программного лечения. Полученные в нашем исследовании данные в целом совпадают с литературными. Так, в группе из 64 больных со множественной миеломой,

лимфомами и острыми лейкозами доля пациентов с «неудачной» мобилизацией составила 19 % (12 из 64) [21]. В другом исследовании, в котором оценивали данные 262 пациентов с лимфомой Ходжкина ($n = 57$) и неходжкинскими лимфомами ($n = 205$), в 17,9 % случаев количество полученных клеток CD34+ составило менее $2 \times 10^6/\text{кг}$, а в 10 % — менее $1 \times 10^6/\text{кг}$ [2]. В исследовании, включавшем 307 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, не удалось получить необходимое для трансплантации количество ГСК у 47 (15,3 %) больных [22].

В отличие от больных ЛПЗ, случаев «неудачной» мобилизации и коллекции ГСК в группе пациентов с РС не зафиксировано. АутоТГСК выполнена всем пациентам. Аналогичная благоприятная ситуация была отмечена и в ряде других исследований. При анализе результатов мобилизации и коллекции ГСК у 39 пациентов (20 женщин, 19 мужчин) с РС (средний возраст 40 лет, диапазон 25–63 года) с использованием либо Г-КСФ, либо циклофосфамида в сочетании с Г-КСФ был сделан вывод об успешном выполнении процедур цитафереза. Медиана полученных клеток CD34+ составила $6,32 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон $2,64\text{--}26,3 \times 10^6/\text{кг}$). Одного афереза было достаточно для успешного сбора ГСК у 30 (77 %) из 39 больных РС. Два афереза потребовались 7 пациентам, три — 1 и четыре — 1 (17, 3 и 3 % соответственно) [19]. В ретроспективном анализе, включавшем 35 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями (системная склеродермия, $n = 15$; РС, $n = 11$; другие аутоиммунные заболевания, $n = 9$), мобилизация ГСК выполнялась с помощью циклофосфамида в низких и средних дозах ($3\text{--}4 \text{ г}/\text{м}^2$) в сочетании с КСФ. Успешная мобилизация и коллекция ГСК были выполнены у 100 % больных. Количество полученных клеток CD34+ составило $12,2 \times 10^6/\text{кг}$ (системная склеродермия), $8 \times 10^6/\text{кг}$ (РС) и $8,2 \times 10^6/\text{кг}$ (другие аутоиммунные заболевания). Из 35 пациентов 25 (71 %) понадобилось проведение одного сеанса лейкофереза для получения достаточного количества ГСК, 6 (17 %) — двух сеансов, а 4 (11 %) — трех или более [18].

Выявленные отличия в доле больных с «неудачной» мобилизацией и коллекцией ГСК вполне объяснимы. Пациенты с РС на этапе до выполнения аутоТГСК не получают противоопухолевую химиоте-

рапию и лучевую терапию. Кроме того, при РС отсутствуют такие факторы, как поражение костного мозга опухолью и влияние опухоли на кроветворение.

Определение групп онкогематологических пациентов с высокой вероятностью «неудачной» мобилизации ГСК заключается в поиске различных факторов, связанных с особенностями как предшествующего трансплантации лечения, так и самого пациента и его заболевания. Проведенные многочисленные исследования продемонстрировали многообразие указанных выше факторов. Уже в упомянутом нами исследовании [21], включавшем 64 пациента со множественной миеломой, лимфомами и острыми лейкозами, пожилой возраст и число курсов предшествующей химиотерапии были отрицательными прогностическими факторами для мобилизации и коллекции ГСК при планировании аутологичной трансплантации [21]. В исследовании с участием 307 онкогематологических пациентов независимыми прогностическими факторами «неудачной» мобилизации ГСК были диагноз заболевания, лекарственная противоопухолевая нагрузка, лечение митоксантроном и низкое число тромбоцитов до мобилизации ГСК [22]. В ретроспективном анализе результатов 665 мобилизаций ГСК у 262 пациентов с неходжкинскими лимфомами и рефрактерной лимфомой Ходжкина более 3 режимов предшествующей противоопухолевой терапии сыграли отрицательную прогностическую роль в отношении мобилизации клеток CD34+. Кроме того, у пациентов с неходжкинскими лимфомами результаты мобилизации коррелировали с показателями выживаемости. Так, 3-летняя общая выживаемость достигла 71 % в группе с успешной мобилизацией ГСК и 33 % — в группе с неудачной ($p = 0,002$). Безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 23 % в группе с «неудачной» мобилизацией и 58 % — в группе с успешной ($p = 0,04$) [2]. При анализе возможных причин «неудачной» мобилизации ГСК у 840 пациентов со множественной миеломой ($n = 602$) и неходжкинскими лимфомами ($n = 238$) пол, возраст, масса тела и предшествующая лучевая терапия не оказывали влияния на результаты мобилизации. Только общее число циклов предшествующей химиотерапии ($p = 0,0034$) и предшествующее лечение мелфаланом ($p = 0,0078$) оказались отрицательными прогностическими факторами «неудачной» мобилизации ГСК [23].

Анализ литературных данных свидетельствует о многообразии факторов, которые могут оказывать негативное влияние на результаты мобилизации и коллекции ГСК, причем набор этих факторов достаточно четко отличается в различных исследованиях. Анализ факторов «неудачной» мобилизации и коллекции ГСК в нашем исследовании выявил, что только пол пациента может иметь прогностическое значение. У пациентов мужского пола отмечается худший сценарий мобилизации ГСК. Таким образом, результаты собственных и других исследований демонстрируют многообразие и низкую специфичность отрицательных прогностических факторов, определяющих «неудачную» мобилизацию ГСК. Это пока делает достаточно сложной задачу разработки единой прогностической модели успешной мобилизации ГСК у пациентов с показаниями к ВДХТ и аутоГСК.

В настоящее время поиск решений, позволяющих получать достаточное количество ГСК в группе риска «неудачной» мобилизации, не завершено. Применение в клинической практике плериксафора позволило сократить число пациентов с «неудачной» мобилизацией, однако проблема все же осталась нерешенной. Так, в представленном нами исследовании мобилизация ГСК с использованием плериксафора выполнялась 16 больным. У 11 пациентов использование препарата позволило собрать достаточное количество клеток CD34+. В то же время у 5 пациентов даже использование плериксафора не привело к желаемому результату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущую потребность в выполнении аутологичных трансплантаций, ряд пациентов с показаниями к этому виду лечения не могут его получить ввиду отсутствия достаточного для аутоГСК количества ГСК. Проведенное исследование и международный опыт указывают на то, что данная проблема актуальна только для пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отличие от группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Для получения целевого уровня клеток CD34+ при РС достаточно выполнения одного режима мобилизации и, как правило, одного афереза ГСК. Сравнительный анализ показателей мобилизации и коллекции ГСК при ЛПЗ и РС демонстрирует значимо лучшие показатели при РС. Отсутствие единого мнения о прогностически отрицательных факторах «неудачных» мобилизации и коллекции ГСК при ЛПЗ определяет перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.В. Федык, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко.

Сбор и обработка данных: В.О. Саржевский, О.В. Федык.

Предоставление материалов исследования: Д.А. Федоренко, Н.Е. Мочкин, Е.Г. Смирнова, Д.С. Колесникова, А.Е. Банникова.

Анализ и интерпретация данных: В.О. Саржевский.

Подготовка рукописи: О.В. Федык, Ю.Н. Дубинина, Д.А. Федоренко, В.О. Саржевский.

Окончательное одобрение рукописи: В.Я. Мельниченко.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, принимавшим участие в ведении больных, включенных в исследование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295–308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
- Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):20–47. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.008.
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood.* 2005;105(7):2677–84. doi: 10.1182/blood-2004-10-3883.
- Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341(8852):1051–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-I.
- Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(5):788–93. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.010.
- Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016;388(10044):565–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540–5. doi: 10.1056/NEJM199512073332305.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Atkins H. Hematopoietic SCT for the treatment of multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(12):1671–81. doi: 10.1038/bmt.2010.168.
- Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):159–69. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
- Shevchenko J, Kuznetsov A, Ionova T, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol.* 2015;94(7):1149–57. doi: 10.1007/s00277-015-2337-8.
- Федоренко Д.А. Принципы оценки эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомами и рассеянным склерозом: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 188 с.
[Fedorenko DA. Printsipy otsenki effektivnosti autologichnoi transplantatsii gemo-poieticheskikh stvolovykh kletok u bol'nykh limfomami i rasseyannym sklerozom. (Principles of efficacy estimation of autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma and multiple sclerosis patients.) [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ)]
- Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):371–9.
[Pokrovskaya OS. Mechanism of action and clinical activity of CXCR4 antagonist Plerixafor in stem cell mobilization. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(4):371–9. (In Russ)]
- Покровская О.С. Системные эффекты Г-КСФ при мобилизации стволовых клеток крови (СКК) у больных множественной миеломой (ММ). *Клиническая онкогематология.* 2009;2(1):67–8.
[Pokrovskaya OS. Systemic effects of G-CSF in peripheral stem cells (PSC) mobilization in multiple myeloma (MM) patients. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2009;2(1):67–8. (In Russ)]
- Lemoli RM. New Strategies for Stem Cell Mobilization. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4(1):e2012066. doi: 10.4084/MJHID.2012.066.
- Pavone V, Gaudio F, Console G, et al. Poor mobilization is an independent prognostic factor in patients with malignant lymphomas treated by peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(8):719–24. doi: 10.1038/sj.bmt.1705298.
- Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(10):919–24. doi: 10.1038/sj.bmt.1705841.
- Blank N, Lisenko K, Pavel P, et al. Low-dose cyclophosphamide effectively mobilizes peripheral blood stem cells in patients with autoimmune disease. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):78–82. doi: 10.1111/ejh.12686.
- Kyrcz-Krzemien S, Helbig G, Torba K, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. *Hematology.* 2016;21(1):42–5. doi: 10.1080/10245332.2015.1101973.
- Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М. и др. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. *Современная онкология.* 2015;17(2):54–6.
[Motalkina MS, Kuleva SA, Alekseev SM, et al. An example of successful mobilization of peripheral blood stem cells from with plerixafor and pegfilgrastim administration in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Sovremennaya onkologiya.* 2015;17(2):54–6. (In Russ)]
- 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.
- Mendrone AJr, Arrais CA, Saboya R, et al. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci.* 2008;39(3):187–92. doi: 10.1016/j.transci.2008.09.012.
- To LB, Levesque J-P, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood.* 2011;118(17):4530–40. doi: 10.1182/blood-2011-06-318220.