

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.02.2023
Принята к печати 27.03.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

Роль плериксафора в кондиционировании перед трансплантацией неманипулированного костного мозга у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

Д.Н. Балашов, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова, А.К. Идармачева, С.А. Радыгина, Ю.В. Скворцова, С.Н. Козловская, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич,
д-р мед. наук, врач-гематолог,
заведующий отделением трансплантации
гемопозитических стволовых клеток № 2
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: bala8@yandex.ru

Наш опыт применения плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в кондиционировании с треосульфаном для снижения риска тяжелых дисфункций трансплантата у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) ранее продемонстрировал высокую эффективность при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с применением TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции трансплантата. Учитывая опубликованные результаты крупных ретроспективных исследований, демонстрирующих высокий риск дисфункций трансплантата у пациентов с СВО при использовании неманипулированных трансплантатов, мы применяли плериксафор и Г-КСФ в кондиционировании у 6 пациентов, получивших нативные трансплантаты гемопоэтических стволовых клеток. Случаев ранней тяжелой органной токсичности отмечено не было. У всех пациентов в контрольных точках наблюдения сохранялся полный донорский химеризм в общей нуклеарной фракции и CD3 $^+$ -клеточной линии, а также хорошая гемопоэтическая функция трансплантата. В настоящее время 5 пациентов живы на сроках наблюдения от 3,7 до 74,7 (медиана 24,0) мес. Причиной одного летального исхода (через 18 мес после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) стала хроническая реакция «трансплантат против хозяина» с тяжелым поражением легких. Несмотря на небольшой опыт, мы предполагаем потенциальную эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток с помощью плериксафора и Г-КСФ во время кондиционирования с треосульфаном с последующим использованием неманипулированного трансплантата у пациентов с СВО. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: плериксафор, кондиционирование, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, синдром Вискотта–Олдрича, неманипулированный трансплантат

Балашов Д.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 12–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.02.2023
Accepted 27.03.2023

The role of plerixafor in conditioning regimens before unmanipulated bone marrow transplantation in patients with Wiscott–Aldrich syndrome

D.N. Balashov, A.L. Laberko, E.R. Sultanova, A.K. Idarmacheva, S.A. Radygina, Yu.V. Skvortsova, S.N. Kozlovskaya, M.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitry N. Balashov,
Dr. Med. Sci., a hematologist, Head
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Department № 2 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: bala8@yandex.ru

Our previous experience of using plerixafor and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in addition to treosulfan-based conditioning in patients with Wiscott–Aldrich syndrome (WAS) demonstrated efficacy and a decreased risk of severe graft failure after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ graft depletion. Because of the remaining risk of graft failure in WAS patients following HSCT with unmanipulated grafts reported in a number of large-scale retrospective studies, we used plerixafor and G-CSF in conditioning regimens in 6 WAS patients who received native bone marrow as a graft source. None of the patients developed severe organ toxicity in the early post-transplantation period. All of them had long-term full donor chimerism in whole blood and the CD3 $^+$ line and a good graft function. At the last follow-up, 5 patients are alive at 3.7 to 74.7 months after HSCT (median follow-up time: 24.0 months). One patient died of chronic lung graft-versus-host-disease at 18 months after the transplantation. Despite limited experience, we believe that additional hematopoietic stem cell mobilization with plerixafor and G-CSF in treosulfan-based conditioning regimens may be effective in WAS patients undergoing HSCT with an unmanipulated graft. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: plerixafor, conditioning regimen, hematopoietic stem cell transplantation, Wiscott–Aldrich syndrome, unmanipulated graft

Balashov D.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 12–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-12-15

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – это врожденное заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитных синдромов. Классический фенотип заболевания характеризуется тромбоцитопенией, иммунодефицитом и экземой, в большинстве случаев является аргументом для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. Пациенты с другими фенотипическими вариантами, а именно с X-сцепленной тромбоцитопенией и X-сцепленной врожденной нейтропенией, также могут рассматриваться в качестве кандидатов на ТГСК при тяжелом течении.

Одной из проблем ТГСК у пациентов с СВО является высокий риск развития тяжелых дисфункций трансплантата, таких как неприживание, отторжение или персистенция смешанного химеризма в миелоидном компартменте. Эти результаты неоднократно регистрировались в крупных клинических исследованиях. К сожалению, смешанный химеризм при СВО довольно часто является причиной тяжелой тромбоцитопении и аутоиммунных осложнений, что, безусловно, не может считаться успехом ТГСК [2]. Причина данного феномена у пациентов с СВО до конца не ясна. Основные гипотезы рассматривают химиорезистентность миелоидных клеток в начальных стадиях дифференцировки, однако вразумительного обоснования этой проблемы до сих пор нет. Безусловно, порог химиорезистентности можно преодолеть посредством эскалации интенсивности миелоаблативного компонента в кондиционировании, однако это сложно рассматривать в качестве подходящего инструмента для решения вопроса контроля тяжелых дисфункций трансплантата. К сожалению, превышение стандартных доз химиотерапевтических агентов или применение альтернативных высокотоксичных алкиляторов неминуемо влечет за собой развитие тяжелых жизнеугрожающих токсических осложнений.

Ранее нами был опубликован опыт применения плериксафора в кондиционировании перед аллогенной ТГСК у пациентов с СВО [3–5]. Плериксафор в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) был интегрирован в режим кондиционирования в составе треосульфана, флударабина, мелфалана и кроличьего антиtimoцитарного глобулина. В основе разработанного нами метода находилась способность плериксафора блокировать хемокиновый рецептор CXCR4 и нарушать обратный хоуминг с фиксацией мобилизованной гемопоэтической стволовой клетки реципиента к строме костного мозга. То есть конечной целью использования плериксафора было создание свободного пространства для более эффективного приживания донорских клеток. Клиническое исследование метода

было реализовано на платформе TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции трансплантата. В результате удалось продемонстрировать бессобытийную выживаемость 93,8%, а единственным событием в группе стала смерть пациента от фульминантного сепсиса, вызванного *Stenotrophomonas maltophilia*. При этом полный донорский химеризм был достигнут и персистировал у всех пациентов [5].

Проведенный в декабре 2022 г. дополнительный анализ данных с учетом увеличения пула трансплантированных пациентов с СВО также подтвердил высокую эффективность метода. Дисфункции трансплантата были зарегистрированы у 2 (4,1%) из 48 пациентов (неопубликованные данные, постерный доклад (P556) на конференции EBMT-2023), что, безусловно, подтверждает значительную эффективность метода в сравнении с опубликованными ранее данными крупных исследований [2, 6, 7].

Необходимо отметить, что ассоциация между риском смешанного химеризма с тяжелыми дисфункциями трансплантата и методами процессинга трансплантата при ТГСК у пациентов с СВО в настоящее время не доказана. В частности, в наиболее крупном ретроспективном исследовании, опубликованном D. Morrato и соавт. [2], были проанализированы ТГСК с применением нативного недеплетированного трансплантата у 194 пациентов с СВО, частота смешанного химеризма у которых составила 27,9%, причем преимущественно в миелоидном компартменте (16,5%).

Также следует отметить, что целями любой ТГСК являются не только достижение и функционирование трансплантата для контроля заболевания, но и обеспечение безопасного профиля технологии, т. е. редукция риска тяжелых посттрансплантационных осложнений и обеспечение хорошего качества жизни после проведенного лечения. Это является одним из аргументов для широкого внедрения препаратов с редуцированной токсичностью, в частности замена бусульфана на треосульфан в миелоаблативных режимах кондиционирования. В недавнем ретроспективном исследовании M.H. Albert и соавт. [6] также опубликованы данные о высоком риске смешанного химеризма у пациентов с СВО после применения треосульфана (14,3%).

Учитывая вышеизложенное, разработанный метод ТГСК для пациентов с СВО, сочетающий применение треосульфана для редукции токсических осложнений и комбинации плериксафора и Г-КСФ, необходимых для обеспечения более эффективного приживания трансплантата, на наш взгляд, может быть применим не только при ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией, но и при использовании нативного недеплетированного трансплантата.

К настоящему времени в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева имеется лишь небольшой опыт

ТГСК при СВО с применением Г-КСФ и плериксафора в кондиционировании на основе треосульфана, но без клеточного процессинга. С 2016 по 2022 г. метод был использован у 6 пациентов в возрасте 0,6–3,8 (медиана 1,9) года. В 5 случаях проводилась первая ТГСК, в 1 – повторная после отторжения первого трансплантата. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток пациенты получили костный мозг от неродственного ($n = 2$) или родственного ($n = 4$) HLA-совместимых доноров.

При подготовке к ТГСК пациентам проводилось кондиционирование с треосульфатом ($36\text{--}42\text{ г/м}^2$) и флударабином (150 мг/м^2). В качестве дополнительного алкилирующего агента у 2 пациентов использовался мелфалан (140 мг/м^2), у 3 – тиотепа (10 мг/кг), у 1 – циклофосфамид (120 мг/кг). У 3 пациентов применялся тимоглобулин (5 мг/кг) для серотерапии. Кроме того, в режим кондиционирования были добавлены Г-КСФ (10 мкг/кг с –8-го по –4-й день) и плериксафор (240 мкг/кг/сут с –6-го по –4-й день).

Для профилактики РТПХ использовались блокаторы кальциневрина ($n = 6$), микофенолата мофетил ($n = 2$), абатацепт ($n = 3$). У 2 пациентов в качестве дополнительной опции применялся циклофосфамид в дозе 25 мг/кг на +3-й и +4-й дни (суммарно 50 мг/кг).

У всех пациентов достигнуто приживление трансплантата: приживление нейтрофилов – на +6-й – +28-й дни (медиана +21-й день), тромбоцитов – на +13-й – +31-й дни (медиана +25-й день).

Ранняя токсичность кондиционирования была ограничена проявлениями мукозита с необходимостью назначения наркотических анальгетиков у 1 пациента, а также умеренными проявлениями токсикодермии в 3 случаях.

Клинически значимая острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) зарегистрирована у 2 пациентов (II и III степени), в 1 случае трансформировавшаяся в тяжелую экстенсивную хроническую РТПХ (с поражением кожи, слизистых и легких) и ставшая причиной летального исхода через 18 мес после трансплантации.

Исследование общего и линейного химеризма проводилось в контрольных точках на +30, +60, +100, +180, +365-й дни у 4 пациентов и на +30, +60, +100-й дни у 2 пациентов (ранние сроки после ТГСК, сроки наблюдения к моменту написания статьи составили соответственно 112 и 122 дня после ТГСК). Во всех

случаях достигнут и сохранялся полный донорский химеризм, как в общей нуклеарной фракции, так и в CD3^+ -клеточной линии.

В настоящее время 5 пациентов живы на сроках наблюдения от 3,7 до 74,7 (медиана 24,0) мес после ТГСК в хорошем клиническом статусе с признаками хорошей гемопоэтической функции трансплантата.

Использование во время подготовки к ТГСК дополнительных нецитотоксических агентов в целях решения проблемы тяжелых дисфункций трансплантата без увеличения рисков тяжелых токсических осложнений потенциально определяет эффективность и безопасность технологии ТГСК. Именно поэтому использование плериксафора и Г-КСФ на базе кондиционирования с треосульфатом вызывает определенный интерес. Эффективность метода была ранее продемонстрирована в процессе клинического исследования, проведенного в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, при ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD19}^+$ -деплецией трансплантата у пациентов с СВО [5].

Опираясь на ранее опубликованные данные о рисках смешанного химеризма и тяжелых дисфункциях трансплантата при СВО [2, 6, 7], мы транслировали разработанную технологию на пациентов, которым проводится ТГСК без клеточного процессинга трансплантата. Несмотря на то, что наш опыт на сегодняшний день ограничен 6 пациентами, было принято решение о целесообразности публикации полученных результатов с целью обратить внимание специалистов на возможность и потенциальную эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток во время кондиционирования с треосульфатом с последующим использованием неманипулированного трансплантата у пациентов с СВО.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

Sultanova E.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

Idarmacheva A.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-1264>

Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Albert M.H., Notarangelo L.D., Ochs H.D. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott–Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (1): 42–8.
2. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazzolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118: 1675–84.
3. Балашов Д.Н., Гутовская Е.И., Козловская С.Н., Радыгина С.А., Лаберко А.П., Масчан А.А. Применение плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 55–8.
4. Козловская С.Н., Абрамов Д.С., Шипицына И.П., Балашов Д.Н. Лейкоцитокластический васкулит у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича после терапии плериксафором и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17 (1): 103.
5. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. A Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCR $\alpha\beta$ ⁺ and CD19⁺ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40.
6. Albert M.H., Slatter M.A., Gennery A.R., Güngör T., Bakunina K., Markovitch B., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: an EBMT inborn errors working party analysis. *Blood* 2022; 139 (13): 2066–79.
7. Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (1 Suppl): 84–90.