

# Mobilizacija krvotvornih matičnih celic s plerixaforjem – prve izkušnje

Hematopoietic stem cell mobilization using plerixafor – single center experience at the University medical centre Ljubljana

Matjaž Sever, Samo Zver, Peter Černelč, Jožef Pretnar

KO za hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana, Zaloška  
7, 1000 Ljubljana,  
Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

Matjaž Sever, KO  
za hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana, Zaloška  
7, 1000 Ljubljana

## Ključne besede:

presaditev krvotvornih  
matičnih celic,  
mobilizacija, slabi  
mobilizatorji, plerixafor

## Key words:

stem cell transplant,  
mobilization, poor  
mobilizers, plerixafor

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: II-138–42

Prispelo: 26. apr. 2012,  
Sprejeto: 14. jun. 2012

## Izvleček

**Uvod:** Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) je ustaljen način zdravljenja hematoloških bolezni. Mobilizacija krvotvornih matičnih celic (KMC) z uspešnim zbiranjem je predpogoj za zdravljenje. Z današnjimi načini ne uspemo mobilizirati 5–30 % zdravih darovalcev in tudi več kot 60 % bolnikov z velikim tveganjem za neuspeh zbiranja. Dejavniki, ki vplivajo na zbiranje KMC, so infiltracija kostnega mozga z novotvorbo, predhodno zdravljenje z ionizirajočimi žarki, melfalanom, fludarabinom, lenalidomidom, intenzivnim zdravljenjem s citostatiki in visoka starost. V primerih neuspelega zbiranja ali velike verjetnosti za neuspeh uporabimo plerixafor (Mozobil), antagonist receptorja CXCR4. Uspešnost zbiranja znaša 70 % pri bolnikih, ki so prej neuspešno mobilizirali KMC.

**Metode:** S pomočjo medicinske zbirke podatkov Hipokrat (List d.o.o.) smo retrospektivno pridobili podatke o bolnikih, ki smo jih mobilizirali s plerixaforjem na KO za hematologijo, UKC Ljubljana. Na pridobljenih podatkih smo izvedli opisno statistiko.

**Rezultati:** Od 2008 do novembra 2011 smo zdravili 16 bolnikov v starosti 57 let (21–71). Imeli so diseminiran plazmocitom ( $n = 13/81,3\%$ ), limfoplazmocitni imunocitom (6,5 %), limfom plaščnih celic (6,3 %) in Burkittov limfom (6,3 %). Trije (18,8 %) bolniki so bili ob času mobilizacije v popolni remisiji, drugi pa so dosegli različne odgovore (zelo dober delen odgovor  $n = 4$  (25,0 %), delen odgovor  $n = 6$  (37,6 %), stabilna bolezen  $n = 2$  (12,5 %), pri enem bolniku ni bilo podatka). Prejeli so predhodna zdravljenja: bortezomib  $n = 13$  (81,3 %), obsevanje z ionizirajočimi žarki  $n = 7$  (43,8 %), ciklofosamid  $n = 5$  (31,8 %), purinske analoge  $n = 3$  (18,8 %), revlimid  $n = 3$  (18,8 %), talidomid  $n = 1$  (6,3 %). Deset (62,5 %) jih je imelo predhodni poskus mobilizacije, samo eden je zbral  $> 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ KMC.

Na dan dajanja plerixaforja je znašala mediana CD34+ KMC v krvi  $8,7 \times 10^6/\text{l}$  (2,0–50,04), po dajanju plerixaforja  $27,15 \times 10^6/\text{l}$  (13,9–307,11). Deset (62,5 %) bolnikov je potrebovalo dva odmerka plerixaforja. Mediana zbranih CD34+ KMC je bila  $2,34 \times 10^6/\text{kg}$  TT (0,98–6,73). Trije (18,8 %) bolniki niso mobilizirali.

**Zaključki:** Plerixafor je novo zdravilo za mobilizacijo KMC pri bolnikih s predhodnim neuspešnim zbiranjem ali veliko napovedno verjetnostjo za neuspeh zbiranja. 13/16 (81 %) bolnikov je uspelo zbrati zadostno količino KMC za PKMC.

## Abstract

**Background:** Autologous stem cell transplant is a standard of care for hematologic malignancies. Mobilization and collection of hemopoietic stem cells (HSC) is a prerequisite for its success. Between 5–30 % of healthy donors and up to 60 % of high risk patients for poor mobilization are not able to collect sufficient amount of HSC for the procedure. Bone marrow infiltration, irradiation, age and prior treatment with melphalan, fludarabine, lenalidomide or any high dose chemotherapy are risk factors for poor mobilization. In case of collection failure, a CXCR4 antagonist plerixafor (Mozobil) can be successfully used with up to 70 % collection rate in this high-risk patient group.

**Methods:** Hipokrat program with its medical database was used to retrospectively analyse data on patients treated with plerixafor at the Department of Hematology, UMC Ljubljana. Basic statistics were applied to the collected data.

**Results:** From 2008 until November 2011 we treated 16 patients with a median age of 57 years (range 21–71). They were diagnosed with multiple myeloma ( $n = 13/81,3\%$ ), lymphoplasmacytic immunocytoma (6,3 %), mantle cell lymphoma (6,3 %) and Burkitt's lymphoma (6,3 %). At the

time of mobilization three (18.8 %) patients were in complete remission, four (25.0 %) in very good partial remission, six (37.6 %) in partial remission, two (12.5 %) had stable disease, while in one (6.3 %) the disease status was not assessed. The patients were treated with bortezomib (n = 13/81.3 %), irradiation (n = 7/43.8 %), cyclophosphamide (n = 5/31.8 %), purine analogues (n = 3/18.8 %), revlimid (n = 3/18.8 %) and thalidomide (n = 1/6.3 %). Ten (62.5 %) patients underwent previous attempt of mobilization and only one collected  $> 2 \times 10^6$ /kg CD34+ HSC. On the day of plerixafor administration, median CD34+

HSC blood count was  $8.7 \times 10^6$ /l (2.0–50.04) and after plerixafor  $27.15 \times 10^6$ /l (13.9–307.11). Ten (62.5 %) patients required two administrations of plerixafor. Median collected CD34+ HSC were  $2.34 \times 10^6$ /kg (0.98–6,73). Three (18.8 %) patients failed to mobilize.

**Conclusions:** Plerixafor is a new highly successful mobilizing agent in high-risk patients or patients with previously failed mobilization. According to our experience, 13 (81 %) poor mobilizers collected a sufficient amount of HSC on plerixafor to proceed to transplant.

## Uvod

Presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) je danes ustaljen način zdravljenja hematoloških bolezni. Pri avtologni presaditvi nam postopek omogoča uporabo visokih odmerkov citostatskih zdravil zaradi hitre regeneracije kostnega mozga. Pri alogenični presaditvi pa s tem načinom zdravljenja pride dodatno še do učinka presadka proti levkemiji ali limfomu. Mobilizacijo perifernih krvotvornih matičnih celic (KMC) uporabljamo pri avtolognih presaditvah in pri treh četrtinah alogeničnih presaditev.<sup>1–3</sup> Minimalni odmerek KMC za presaditev je  $2 \times 10^6$  CD34+ celic na kg telesne mase bolnikov. To nam omogoča krajšo aplazijo, manj okužb in manjšo porabo krvnih pripravkov. Uporaba večjega odmerka, več kot  $5 \times 10^6$  CD34+ celic na kg telesne mase, nam običajno da še boljše rezultate.<sup>4</sup> Današnji standard za mobilizacijo je G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) v odmerku  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  telesne mase s.c. prvi do peti dan.<sup>5</sup> Peti dan določamo raven KMC v krvi in pri vrednosti v območju  $15$  do  $20 \times 10^6$ /l pričnemo v našem centru z aferezo. Možno je zbiranje tudi pri nižjih vrednostih. Kombinacija G-CSF s kemoterapijo se je izkazala za bolj učinkovito, verjetno zaradi dodatnega antitumorskega delovanja. Pogosteje uporabljamo kombinacijo s ciklofosfamidom, možne pa so še kombinacije z doksorubicinom, vinkristinom, kortikosteroidom, citarabinom, cisplatinom.<sup>6</sup> Uspešne mobilizacije so mogoče še s pegfilgrastimom v odmerku  $12 \text{ mg s.c.}$ <sup>7</sup> Od novejših G-CSF so za mobili-

zacijo uporabljali lenograstim, ancestim ali salgramostim.

Z načini mobilizacije, ki vsebujejo G-CSF, imamo v zdravi populaciji in v populaciji bolnikov 5–30 % neuspešnih mobilizacij.<sup>8</sup> Pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za slabo mobilizacijo, lahko pride do neuspeha zbiranja tudi pri več kot 60 %. Slabše mobilizirajo starejši bolniki, bolniki, pri katerih nismo dosegli remisije bolezni, po uporabi obsevanja z ionizirajočimi žarki in uporabi citostatikov, kot so melfalan, fludarabin, katerakoli intenzivna kemoterapija ali lenalidomid.<sup>9–12</sup> Danes se pri teh bolnikih najpogosteje odločamo za mobilizacijo s plerixaforjem (Mozobil). Plerixafor je trenutno edini CXCR4 antagonist v klinični uporabi. Krvotvorne matične celice so na stromo kostnega mozga povezane z receptorjema SDF1 in receptorjem CXCR4. Z vezavo plerixaforja na CXCR4 pride do inhibicije kemotaktičnih signalov v celici in do izplavljanja KMC v kri. Najvišjo koncentracijo KMC v krvi ugotovljamo 6–9 ur po uporabi. Uporabljamo ga v kombinaciji z G-CSF v koncentraciji  $240 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}^2$  10–11 ur pred načrtovano aferezo.<sup>13,14</sup> Lahko ga uporabljamo pri mobilizaciji zdravih darovalcev, najpogosteje pa pri bolnikih z limfomom ali diseminiranim plazmocitomom.<sup>15,16</sup> Za neposredno mobilizacijo se praviloma ne odločimo zaradi visokih stroškov. Uporabljamo ga pri slabih mobilizatorjih kot izkustveno (preemptive) mobilizacijo, reševanje med mobilizacijo ali kot remobilizacijo po prej neuspešnih mobilizacijah. Pri slabih mobilizatorjih dosežemo uspešno aferezo pri več kot 70 % bolnikov.<sup>17</sup>

Pomembno je, da od predhodne mobilizacije KMC preteče več kot štiri tedne.

## Metode

Z računalniškim programom »Hipokrat« (List d.o.o.) smo retrogradno obravnavali bolnike, pri katerih smo za mobilizacijo KMC uporabili plerixafor. Na izbranih podatkih smo izvedli opisno statistiko.

## Rezultati

Od sredine 2008 do novembra 2011 smo zdravili 16 bolnikov v starosti 57 let (21–71), od tega 11 (68,8 %) moških in pet (31,3 %) žensk. Imeli so diseminiran plazmocitom ( $n = 13/81,3\%$ ), limfoplazmocitni limfom (6,3 %), limfom plaščnih celic (6,3 %) in Burkittov limfom (6,3 %). Trije (18,8 %) bolniki so bili ob času mobilizacije v popolni remisiji, drugi pa so dosegli različne odgovore (zelo dober delen odgovor  $n = 4$  (25 %), delen odgovor  $n = 6$  (37,5 %), stabilna bolezen  $n = 2$  (12,5 %), pri enem bolniku ni bilo podatka). Prejeli so že naslednje zdravljenje: bortezomib  $n = 13$  (81,3 %), obsevanje z ionizirajočimi žarki  $n = 7$  (43,8 %), ciklofosfamid  $n = 5$  (31,3 %), purinske analoge  $n = 3$  (18,8 %), revlimid  $n = 3$  (18,8 %), talidomid  $n = 1$  (6,3 %). Deset (62,5 %) jih je imelo predhodni poskus mobilizacije z G-CSF ( $n = 6$ ), G-CSF in ciklofosfamidom ( $n = 5$ ) ter pegfilgrastimom ( $n = 4$ ). Samo en bolnik je zbral  $> 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ KMC. Na dan aplikacije plerixaforja je znašala mediana CD34+ KMC v krvi  $8,7 \times 10^6/\text{l}$  (2,0–50,04), po aplikaciji plerixaforja  $27,15 \times 10^6/\text{l}$  (13,9–307,11). Deset (62,5 %) bolnikov je potrebovalo dva odmerka plerixaforja. Po aplikaciji plerixaforja smo pri dveh (12,5 %) bolnikih ugotavljali nezadostno raven KMC v krvi. Mediana zbranih KMC je bila  $2,34 \times 10^6/\text{kg}$  (0,98–6,73). Trije (18,8 %) bolniki niso zbrali zadostnega števila KMC za presaditev. Pri enem je bilo zbranih  $0,98 \times 10^6/\text{kg}$  KMC, dva bolnika sta zbrala suboptimalni odmerki  $1,63 \times 10^6/\text{kg}$ . Pomembnih zapletov med kondicioniranjem nismo zasledili.

## Razpravljanje

V našem centru smo od poletja 2008 pa do konca 2011 pri 16 bolnikih potrebovali mobilizacijo KMC s plerixaforjem. Glede na populacijo presajenih bolnikov s plazmocitomom in limfomom v našem centru so med vsemi slabimi mobilizatorji predstavljali manjšino. To je posledica dejstva, da so drugi načini mobilizacije, kot so G-CSF/ciklofosfamid ali pegfilgrastim, prav tako uspešni in konkurenčni. V populaciji s plerixaforjem izstopa višji odstotek moških, kar je verjetno skladno s pojavnostjo plazmocitoma in limfoma v splošni populaciji.<sup>18</sup> Večina mobiliziranih bolnikov je imela plazmocitom, ki je bil odziven na zadnji način zdravljenja. Kljub temu je deset bolnikov že imelo predhodni poskus mobilizacije in samo enemu z dvema poskusoma mobilizacije je uspelo zbrati zadostno število celic za PKMC. Pri šestih bolnikih smo zbirali s plerixaforjem že v prvi neučinkoviti mobilizaciji. Vzrok je bil hitro napredujoča bolezen ali slabo odzivna bolezen in manjša verjetnost uspešne mobilizacije s standardnimi pristopi. Od dejavnikov tveganja za slabo mobilizacijo smo ugotavljali višjo starost nad 60 let pri sedmih bolnikih, od teh jih je pet že prejelo ciklofosfamid in po eden purinske analoge, talidomid in revlimid. Od preostalih bolnikov sta dva prejela talidomid in dva purinske analoge. Vsi bolniki so imeli vsaj en red zdravljenja, pet pa jih je prejelo tudi drugi red zdravljenja. Lahko sklepamo, da gre za populacijo z večjo verjetnostjo slabe mobilizacije, zato so bili tudi izbrani za mobilizacijo s plerixaforjem. Dodatno v prid temu govori tudi raven KMC v krvi po zaključku mobilizacije z G-CSF, ki je bila samo pri petih bolnikih v območju, pri katerem pričnemo običajno z aferezami.

V literaturi poročajo o 70-odstotni uspešnosti mobilizacije s plerixaforjem, kar se na naši populaciji odlikava v približno istem razmerju.<sup>17</sup> Število bolnikov, ki smo jih mobilizirali v naši ustanovi, je sorazmerno majhno. To je najverjetneje posledica visoke cene zdravila in pa njegove dostopnosti, ki do pred kratkim ni bila vedno zagotovljena. Pri izbiranju ustreznih bolnikov za mobilizacijo s plerixaforjem obstaja več algoritmov,

ki poskušajo zagotoviti ustrezno obravnavo bolnikov, predvsem pa ekonomičnost celotnega postopka. V prihodnje lahko s plerixaforjem pričakujemo boljše rezultate pri bolnikih, ki so slabi mobilizatorji ali imajo veliko napovedno verjetnost za neuspešnost mobilizacije s standardnimi postopki.<sup>19</sup> Pri 30 % neuspešnih mobilizatorjev bo kljub dodatku plerixaforja potrebno ugotoviti nove dejavnike, ki vplivajo na uspeh mobilizacije. Potrebno bo prepoznavati te bolnike in prilagajati algoritme mobilizacije. Nekateri novejši CXCR4 antagonisti v preizkušanjih so POL6326, TG-0054, BTK140 in drugi.<sup>20</sup>

## Zaključki

Za zdravljenje s PKMC je pogoj pridobitev KMC. Pri opisani skupini bolnikov jih s standardnimi načini zbiranja nismo uspeli pridobiti ali pa smo pričakovali neučinkovito mobilizacijo. Z uporabo plerixaforja nam je v 81 % uspelo zbrati zadostno število KMC za PKMC. Pomembnih zapletov med zbiranjem nismo sledili. V prihodnosti bomo morda bolnike, ki so kandidati za PKMC, najverjetneje razvrščali v napovedne skupine in tiste z največjim tveganjem za neuspeh mobilizirali s plerixaforjem že v prvem poskusu. To bo odvisno tudi od naših ekonomskih zmožnosti.

## Literatura

1. Appelbaum FR. The current status of hematopoietic cell transplantation. *Annu Rev Med* 2003; 54: 491–512.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 91–7.
3. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, 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.
4. Schulman KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH. Effect of CD34(+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1227.
5. Andre M, Baudoux E, Bron D, Canon JL, D'Hondt V, Fassotte MF, et al. Phase III randomized study comparing 5 or 10 microg per kg per day of filgrastim for mobilization of peripheral blood progenitor cells with chemotherapy, followed by intensification and autologous transplantation in patients with nonmyeloid malignancies. *Transfusion* 2003; 43(1): 50–7.
6. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, Argnani M, Sebastiani L, Ferrari E, et al. Is there any difference in PBPC mobilization between cyclophosphamide plus G-CSF and G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's Lymphoma? *Leuk Lymphoma* 2000; 39(3–4): 301–10.
7. Kroschinsky F, Holig K, Poppe-Thiede K, Zimmer K, Ordemann R, Blechschmidt M, et al. Single-dose pegfilgrastim for the mobilization of allogeneic CD34+ peripheral blood progenitor cells in healthy family and unrelated donors. *Haematologica* 2005; 90(12): 1665–71.
8. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2010; 150(6): 647–62.
9. Clark RE, Brammer CG. Previous treatment predicts the efficiency of blood progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(9): 859–63.
10. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Korbling M, Kebriaei P, Alousi A, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84(6): 335–7.
11. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009; 114(9): 1729–35.
12. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, Divine M, Maloum K, Delmer A, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 103(1): 363–5.
13. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, Liesveld J, Weisdorf D, Badel K, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1095–102.
14. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubel K, Cooper S, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003; 102(8): 2728–30.
15. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, 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.
16. Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhaes-Silverman M, Weisdorf D, Territo M, et al. Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(2): 249–56.
17. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(1): 52–8.
18. Swerdlow SH, Lee-Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
19. Abhyankar S, Aljitiwi O, Ganguly S, Merkel D, McGuirk J. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(4): 483–7.
20. De Nigris F, Schiano C, Infante T, Napoli C. CXCR4 Inhibitors: Tumour Vasculature and Therapeutic Challenges. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2012.