

На правах рукописи

**МОТАЛКИНА
МАРГАРИТА СЕРГЕЕВНА**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УЛУЧШЕНИЮ ЗАГОТОВКИ
СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кулева Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Афанасьев Борис Владимирович

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор

доктор медицинских наук,

профессор

Ильин Николай Васильевич

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий радиотерапевтическим отделением №1

Ведущее научное учреждение: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____ 2016 г. в 14.00 ч на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «___»_____ 2016 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Бахидзе Елена Вилльевна

Актуальность работы

Высокодозная химиотерапия (ХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (СКК) на сегодняшний день является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний (Blume K.G. et al., 2000; Gratwohl A. et al., 2002, Brusamolino E. et al., 2007; Smelan K.B. et al., 2013). Использование химиопрепаратов в дозах, во много раз превышающих стандартные, позволяет преодолеть как первичную, так и приобретенную резистентность к цитостатикам и является общепризнанной практикой лечения онкогематологических больных (Copelan E.A., 2006; Волкова М.А., 2007).

Основным эффективным методом восстановления кроветворения после миелоаблативного или миелосупрессивного курсов химиотерапии является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством реинфузии (трансплантации) СКК (Smelan K.B. et al., 2013). Получение достаточного для быстрого восстановления кроветворения количества стволовых клеток (более 2×10^6 CD34+/кг массы тела реципиента) является одним из основных условий безопасного проведения высокодозной химиотерапии. Современные подходы к мобилизации гемопоэтического материала в периферическую кровь в основном сводятся к назначению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) или в монорежиме или в комбинации с различными цитостатическими препаратами (Lemoli R.M. et al., 2008). Широкое применение цитокинов, ростовых факторов в сочетании с химиотерапией значительно повышает (в 10 раз и более) содержание CD34+ клеток в периферической крови (Link D.C., 2000; Greenbaum A.M. et al., 2011). Однако, несмотря на существующие эффективные методы мобилизации и сбора СКК, у 5-40% пациентов не удается получить даже минимально необходимое для трансплантации количество стволовых кроветворных клеток (Stiff P., 2000; Wuchter P. et al., 2010). Невозможность проведения высокодозной полихимиотерапии с аутооттрансплантацией СКК заставляет нас искать альтернативные пути контроля за заболеванием, использовать паллиативные курсы химиотерапии, которые в конечном итоге приводят к развитию резистентности опухолевого клона клеток к цитостатическим препаратам, неуклонному прогрессированию заболевания, ухудшению

качества жизни больного и его смерти, поэтому попытки проведения ремобилизации СКК периферической крови являются оправданными. Разработка и внедрение в широкую практику новых мобилизационных агентов с механизмом действия, отличным от Г-КСФ, позволяет увеличить частоту успешных процедур афереза в несколько раз, таким образом, давая шанс на получение достаточного количества гемопоэтического материала у пациентов с безуспешными стандартными подходами к мобилизации (Linker С. et al., 2003). Кроме того, на сегодняшний день мы не располагаем всеми необходимыми статистическими и фармакоэкономическими данными для определения приоритетов той или иной стратегии мобилизации СКК.

Цель исследования: разработка научно обоснованных рекомендаций по повышению эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток у больных онкологического профиля.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь у пациентов с онкологическими заболеваниями.
2. Оценить нежелательные явления изучаемых режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток.
3. Провести корреляционно-регрессионный анализ, отражающий зависимость прогностических и предиктивных факторов и эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.
4. Изучить экономическую целесообразность использования различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток на основе клинико-экономического анализа по критериям «затраты-эффективность» и инкрементального анализа.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале был проведен анализ эффективности и токсичности пяти режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.

Впервые выполнена оценка общих затрат на использование различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у онкологических больных и анализ их составляющих.

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток

по критерию «затраты-эффективность» и расчет инкрементальных затрат и результатов, основанный на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили охарактеризовать применяемые стратегии мобилизации стволовых гемопоэтических клеток периферической крови как достаточно эффективные во всех изучаемых группах онкологических больных, которым было показано проведение трансплантации аутологичных кроветворных клеток как в качестве front-line терапии, так и при рецидиве или первично-резистентном течении основного заболевания.

Полученные данные сравнительного фармакоэкономического анализа могут быть использованы при принятии решения о выборе оптимального режима мобилизации стволовых кроветворных клеток.

Преимуществом мобилизационных режимов стволовых гемопоэтических клеток с селективным антагонистом рецептора CXCR4 (плериксафором) является низкий профиль токсичности (0-1 ст.), что позволяет применять их у пациентов с мультилинейной предлеченностью.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность химиотерапевтического отделения онкологии гематологии и трансплантации костного мозга и используются в учебном процессе отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратегии комбинированной мобилизации стволовых кроветворных клеток (опухолеспецифическая химиотерапия в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) и режимы с использованием нового мобилизующего агента - селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафор являются сопоставимыми по эффективности в клинической практике.
2. Токсичность комбинированных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток, как правило, обусловлена цитостатическим эффектом химиотерапии.

3. Организационная технология клинико-экономической оценки по критерию «затраты-эффективность» и инкрементальный анализ обосновывают экономическую целесообразность использования в мобилизационной стратегии высокодозного циклофосфида в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.
4. Новые режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с применением селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафор рекомендованы к использованию у пациентов с мультилинейной предлеченностью.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации доложены на объединенной научной конференции химиотерапевтического отделения онкологии гематологии и трансплантации костного мозга, отделения химиотерапии и инновационных технологий, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, хирургического отделения общей онкологии, хирургического торакального отделения, научного отдела онкоиммунологии, научного отдела хирургической онкологии и научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные результаты работы были представлены на ежегодных I и II Петербургских онкологических форумах «Белые ночи» (08-11 июня 2015 г., 22-24 июня 2016 г., СПб), XIX Российском онкологическом конгрессе (17-19 ноября 2015 г., Москва), конкурсах научных работ молодых ученых России (25 марта 2015 г. и 23 марта 2016 г., СПб).

Основные материалы исследования опубликованы в 9 печатных работах, из них 4 – полнотекстовые статьи в журналах из «Перечня...» ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 5 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, оформлен дизайн исследования, обработаны полученные данные. Автором лично выполнены оценка, интерпретация, графическое изложение результатов, формулирование выводов и разработка практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пунктам 2 и 6.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 таблицами, 39 рисунками и 2 фотографиями. Библиографический указатель включает 225 публикаций, в том числе 5 отечественных и 220 зарубежных.

Материалы и методы

В исследование включены сведения о 124 пациентах, подвергшихся мобилизационным стратегиям в 2014-15 гг. в ФГБУ «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Суммарно было выполнено 156 процедур лейкафереза.

Из включенных в исследование у 50 больных (40,3%) морфологически была диагностирована лимфома Ходжкина, у 57 (46%) – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и у 17 (13,7%) – множественная миелома (табл. 1).

Таблица 1. Диагнозы пациентов, включенных в исследование

Диагноз	Количество пациентов	
	Абс.	%
Лимфома Ходжкина	50	40,3
Неходжкинская лимфома	57	46
Множественная миелома	17	13,7
ВСЕГО	124	100

Мужчин было 57 (46 %), женщин – 67 (54 %). Средний возраст пациентов составил 38 лет [18; 66].

Распределение пациентов по противоопухолевому эффекту на этапе индукционной химиотерапии лимфом было следующим: у 27 больных (25,2%) зарегистрирован полный ответ (ПО), у 54 (50,4%) – частичный ответ (ЧО) или частичная редукция всех представительств лимфомы, у 17 (16%) – только стабилизация (СБ) заболевания, а у 9 (8,4%) больных после окончания индукционной химиотерапии диагностировано прогрессирование (ПР) заболевания (рис. 1).

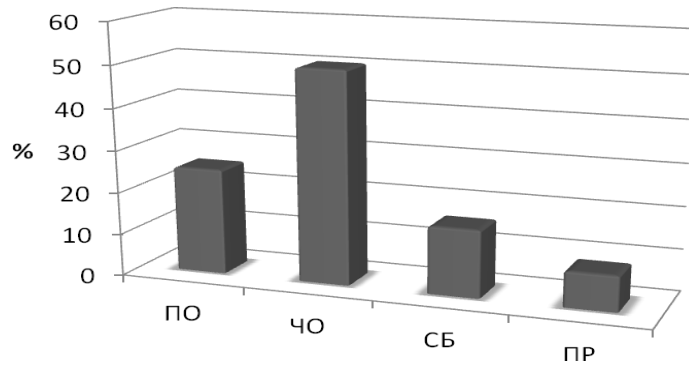


Рис. 1. Эффективность противоопухолевого лечения у пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами

У пациентов с множественной миеломой объективный ответ на противоопухолевую терапию оценивался согласно единым критериям, созданным международной группой по изучению множественной миеломы в 2006 г.: полная ремиссия была зарегистрирована у 5 больных (29,4%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) - ещё у 5 (29,4%) больных, частичная ремиссия - у 7 пациентов (41,2%). Прогрессирования не было зарегистрировано ни у одного из пациентов (рис. 2).

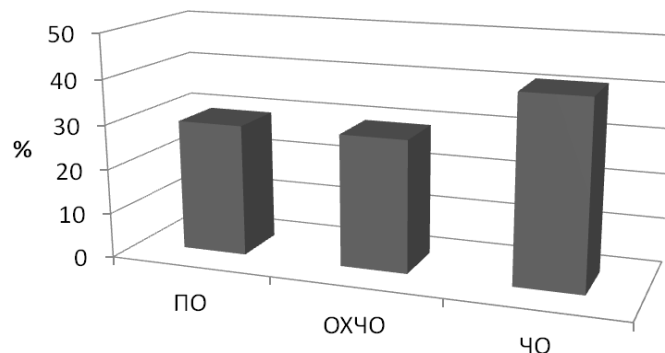


Рис. 2. Эффективность противоопухолевого лечения у пациентов с множественной миеломой

Таким образом, 78 человек (62,9%) на этапе мобилизации и афереза стволовых кроветворных клеток нуждались в продолжении специфической терапии. Это были пациенты с частичным ответом, стабилизацией и прогрессированием заболевания, которые стратифицированы в группу высокого риска с наличием абсолютных

показаний для проведения высокодозной химиотерапии с трансфузией аутологичных стволовых кроветворных клеток.

В табл. 2 представлены режимы мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у включенных в исследование пациентов.

Таблица 2. Режимы мобилизации СКК, использованные у пациентов, включенных в группы исследования

Группы исследования	Режимы мобилизации	Количество пациентов	
		Абс.	%
№1	ДНАР + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)	62	50
№2	Циклофосфамид (НДСус) 4 гр/м ² + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут)	9	7,3
№3	ВеГеV + Г-КСФ (10 мкг/кг/сут)	7	5,6
№4	Пэгфилгастрим (6 мг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)	20	16,1
№5	Г-КСФ (10 мкг/кг/сут) + Плериксафор (0,24 мг/кг/сут)	26	21
ВСЕГО		124	100

ДНАР: [D]examethasone – дексаметазон, [H]igh-dose [A]ra-C – высокодозный цитарабин, [P]latinol – цисплатин;

НДСус: [H]igh [D]ose [Cус]lorphosphamide – высокодозный циклофосфамид;

ВеГеV: [B]endamustine – бендамустин, [G]emcitabine – гемцитабин, [V]inorelbine – винорельбин

В первых 3-х группах (№1, №2 и №3) использовались режимы комбинированной мобилизации стволовых кроветворных клеток: опухолеспецифическая химиотерапия (ДНАР, НДСус и ВеГеV) + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. В группе №4 применялся Г-КСФ продленного действия пэгфилгастрим и новый мобилирующий агент плериксафор. В неё включены пациенты, которые в дебюте заболевания в соответствии с международным прогностическим индексом имели высокий риск рецидива, однако на этапе мобилизации СКК они не нуждались в дополнительном проведении химиотерапии, так как после индукционной противоопухолевой терапии у них был достигнут полный ответ. В группу №5 вошли 15 больных (57,7%), ранее получившие от 1 до 3 из возможных вариантов мобилизации СКК, которые оказались

безуспешными, и 11 человек (42,3%) с впервые проведенной мобилизацией СКК. В качестве мобилизационного режима у этих пациентов были использованы филграстим и плериксафор.

В настоящем исследовании свое применение нашел двухэтапный протокол (SIHON), который требовал подсчета двух основных величин: процента CD34⁺-ядерных клеток (цитометрия) и числа лейкоцитов крови (гемограмма). Аферез осуществлялся при условии содержания CD34⁺ клеток в 1 мкл периферической крови более 20. Критерий эффективной мобилизации оценивался при получении $> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг в образце СКК периферической крови.

Статистическая обработка сведений проводилась с применением программ Microsoft Excel и Statistica 10. С целью выявления взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, который определял тип функции зависимости фактора и результативного признака (эффективности мобилизации СКК), в т.ч. выделение лучшей модели, и оценку неизвестных параметров уравнения регрессии. При построении линейной модели вычислены теоретическое корреляционное отношение, коэффициент детерминации, скорректированный коэффициент детерминации, расчетное значение критерия Фишера, стандартная ошибка уравнения.

В настоящее время оценка любой медицинской технологии (метода, стратегии) не возможна без проведения фармакоэкономического анализа, позволяющего рассчитывать эффективность и результативность лечения. В исследовании были использованы следующие методы:

- Анализ стоимости болезни (COI – [C]ost [O]f [I]llness), коэффициент которого рассчитывался по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где

DC – [D]irect [C]ost – прямые медицинские и немедицинские затраты;

IC – [I]ndirect [C]ost – не прямые (дополнительные) затраты.

- Оценка альтернативных медицинских технологий:
 - анализ «затраты–эффективность» (CEA – [C]ost – [E]ffectiveness [A]nalysis), коэффициент определялся по формуле:

$$CEA = COI / Ef,$$

где

Ef -эффективность лечения (в выбранных единицах).

- Инкрементальный анализ:

$$ICER = (COI1 - COI2) / (Ef1 - Ef2),$$

где

ICER – [I]ncremental [C]ost-[E]ffectiveness [R]atios – инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»;

COI1 – прямые и дополнительные затраты при применении 1-го метода/режима;

COI2 – прямые и дополнительные затраты при применении 2-го метода/режима;

Ef1 – эффективность мобилизации СКК при использовании 1-го метода/режима;

Ef2 – эффективность мобилизации СКК при использовании 2-го метода/режима.

Оценка результатов фармакоэкономической целесообразности использования различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток была осуществлена с учетом порога готовности платить, рассчитанного методом умножения внутреннего валового продукта (ВВП) на 3, соотнесенного на душу населения.

Результаты

У 74 больных (67,3%) была выполнена 1 процедура афереза СКК, у 31 (28,1%) – 2 и у 4 больных (3,6%) – 3 операции лейкофереза.

На основании предложенного критерия оценки эффективности мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у 109 пациентов (87,9%) конечный результат был признан успешным – суммарно было получено $> 2 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела. У 15 пациентов (12,1%) лейкоферез не проводился в связи с низким содержанием CD34+ клеток в периферической крови (< 20 кл/мкл). В дальнейшем, 9 больным из этого числа были проведены попытки ремобилизации СКК с использованием других мобилизационных режимов, 6 пациентам выполнена операция миелоэкспузии.

В группе №1 (DHAP+Г-КСФ) провести лейкоферез удалось 57 больным (91,9%); уровень стволовых кроветворных клеток в конечном продукте в этой группе составил $5,3 \times 10^6$ /кг массы тела (табл. 3). В группе №2 (HDCyc+Г-КСФ) эффективность режима составила 100%,

число CD34+ клеток в лейкоконцентрате – $10,1 \times 10^6$ /кг массы тела. В группе №3 (BeGeV+Г-КСФ) эффективность режима была 85,7%; число CD34+ клеток в лейкоконцентрате составило $12,7 \times 10^6$ /кг массы тела. В группе №4 (пэгфилграстим+плериксафор) инициировать аферез удалось 15 больным (75%); уровень стволовых кроветворных клеток в конечном продукте составил $5,67 \times 10^6$ /кг массы тела. И в группе №5 (плериксафор+Г-КСФ) аферез был инициирован 22 пациентам (84,6%); количество собранных стволовых кроветворных клеток составило $4,78 \times 10^6$ /кг массы тела (табл. 3).

Таблица 3. Основные показатели эффективности всех режимов мобилизации СКК

Показатели \ Группы	№1	№2	№3	№4	№5
Успешная мобилизация (CD34+ >2,0 x 10 ⁶ /кг)	91,9 %	100%	85,7%	75%	84,6%
Среднее количество полученных CD34+ клеток (x 10 ⁶ /кг)	5,3	10,1	12,6	5,67	4,78
Среднее количество проведенных сеансов афереза	1	2	1	1	2

Токсичность и осложнения. В трех группах (№1, №2 и №3), где использовались комбинированные режимы мобилизации (опухолеспецифическая ХТ + Г-КСФ), осложнения встречались с достоверно более высокой частотой, чем в группах №4 и №5, и были связаны с цитостатическим влиянием химиотерапии. В 100% случаев развилась гематологическая токсичность 3-4 степени. У всех пациентов на фоне проводимых курсов полихимиотерапии наблюдался агранулоцитоз длительностью от 2 до 4 дней. У 30 пациентов (48,4%) группы №1 на фоне постцитостатической цитопении развилась нейтропеническая лихорадка, которая у 7 больных (11,3%) осложнилась пневмонией, подтвержденной инструментальными методами диагностики. В группе №2 частота гематотоксичности была несколько ниже: только у 3 больных (33,3%) курс ХТ осложнился фебрильной нейтропенией, однако данных за локализованную инфекцию получено не было. Наибольшая частота нейтропенической

лихорадки встретилась в группе №3 (у 5 больных или 71,4%), при этом у 2 пациентов (28,6%) при дообследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены пневмонические изменения лёгких. Все осложнения в той или иной степени отражались на общем самочувствии пациентов и их качестве жизни. Так, например, в группе №1 на общую слабость пожаловались 29 больных (46,8%), в группе №2 – 3 (33,3%) и в группе №3 – 5 пациентов (71,4%). Помимо этого, частым осложнением химиотерапии была рвота, которая беспокоила 22 пациентов (35,5%) группы №1 и 2 больных в группах №2 и №3 (22,2% и 28,6% соответственно). Жалобы на боли в костях (оссалгии) с большей частотой были выявлены в группе №1 – 14 пациентов, что составило 22,6%; в группах №2 и №3 эта цифра была минимальной – 1 и 4 пациента соответственно (11,1% и 57,1% соответственно). Часто встречающимся осложнением химиотерапии на фоне лейкоцитопении был стоматит, основная причина которого заключалась в прямом токсическом воздействии цитостатиков на быстро пролиферирующие клетки, в том числе и клетки слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. В нашем исследовании стоматит диагностирован у 15 пациентов (19,2%), получавших специфическое лечение химиотерапевтическими препаратами. В большинстве случаев поражения носили умеренную степень выраженности в виде гиперемии, отека слизистой рта с образованием эрозий и, в редких случаях, язв.

Частота вышеописанных осложнений в первых 3-х группах, в целом, была статистически однородной (табл. 4).

Таблица 4. Осложнения в группах №1, №2 и №3

Осложнения	ДНАР + Г-КСФ		НДСус + Г-КСФ		BeGeV + Г-КСФ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Общая слабость	29	46,8	3	33,3	5	71,4
Тошнота, рвота	22	35,5	2	22,2	2	28,6
Оссалгии	14	22,6	1	11,1	4	57,1
Гематотоксичность	62	100	9	100	7	100
Фебрильная нейтропения	30	48,4	3	33,3	5	71,4
Пневмония	7	11,3	0	0	2	28,6

Во время проведения химиотерапии по схеме BeGeV у 4 больных (57%) была зарегистрирована кожная токсичность.

В группах №4 и №5 такая нежелательная реакция, как боль в костях, носила умеренную степень выраженности, не требовала сопроводительной терапии или дополнительного пребывания в стационаре (табл. 5).

Таблица 5. Осложнения в группах №4 и №5

Осложнения	Пэгфилгастрим + плериксафор		Филгастрим + плериксафор	
	Абс	%	Абс	%
Оссалгии	9	45	3	15
Общая слабость	-	-	-	-

Оценка влияния прогностических и предиктивных факторов на эффективность мобилизации СКК. Для обнаружения факторов, значимо снижающих эффективность мобилизационных стратегий, был проведен одномерный анализ. В него включены 11 детерминант. Были оценены векторные зависимости. В исследовании не выявлено значимого влияния на эффективность мобилизации СКК каких-либо параметров. На грани статистической достоверности оказалось наличие в анамнезе факта проведения лучевой терапии (табл. 6 и 7).

Таблица 6. Показатели корреляции и оценка линейного уравнения регрессии, описывающей зависимость факта проведения лучевой терапии и эффективности мобилизации стволовых клеток

Статистические показатели	Уровень
Теоретическое корреляционное отношение	0,224733287
Коэффициент детерминации	0,0505050505
Скорректированный коэффициент детерминации	0,0376740377
Расчетное значение F-критерия (1,96)	3,93617021
p	0,0509674549
Стандартная ошибка	0,427600202

Таблица 7. Результаты расчета параметров линейного уравнения регрессии

	Beta	Станд. ошибка Beta	b	Станд. ошибка b	t(96)	p
Intercept			1,424242	0,171364	8,311225	0,000000
ЛТ	0,224733	0,113274	0,287879	0,145102	1,983978	0,050967

Математическое выражение данной регрессионной модели было следующее:

$$\bar{y}[\text{эффективность}] = 1,424242 + 0,287879x[\text{ЛТ}]$$

В разработанной корреляционной матрице с парными коэффициентами корреляции эффективности режимов мобилизации СКК и каждого из факторов и коэффициентами, оценивающими степень тесноты связи между ними, выявлено, что на признак-результат не влиял ни один из факторов, на грани статистической достоверности оказалась лишь зависимость цитоза в лейкоконцентрате от факта лучевой терапии в анамнезе у исследуемой группы пациентов (коэффициент корреляции 0,2247, $p=0,051$).

Анализ выживаемости. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 8 мес [0,5; 40]. Медиана выживаемости без прогрессирования – 4,5 мес (рис. 3).

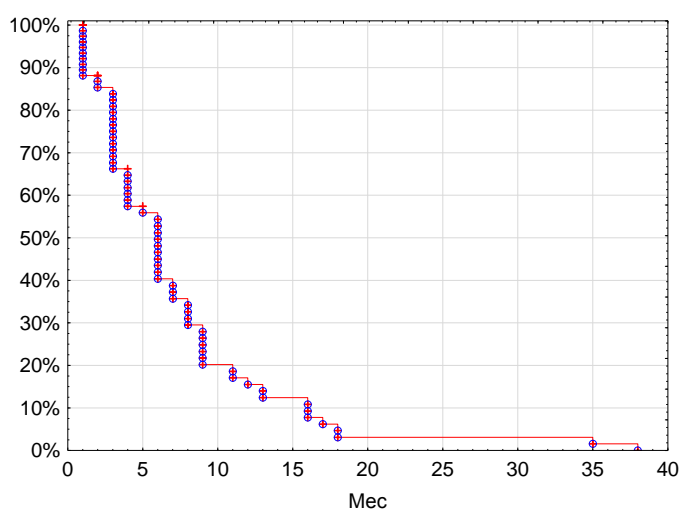


Рис. 3. Выживаемость до прогрессирования

Клинико-экономический анализ. Показатели результативности при использовании различных режимов мобилизации СКК оказались сопоставимы между собой, что позволило выполнить

фармакоэкономическую экспертизу эффективности лейкафереза. Проведенный анализ стоимости болезни при различных стратегиях мобилизации стволовых кроветворных клеток представлен в табл. 8. Наиболее затратными оказались режимы мобилизации СКК в группах №4 и №5, наименее – в группе №2.

Таблица 8. Анализ стоимости болезни при различных стратегиях мобилизации СКК

Группы	Стоимость болезни (руб)*
№1	203 162
№2	98 416
№3	316 623,5
№4	501 300
№5	467 900

* Цены на лекарственные препараты были взяты на российском информационном портале ФАРМ-индекс (www.pharmindex.ru)

Различия в цифрах эффективности режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток сделали возможным проведение анализа «затраты–эффективность». В табл. 9 представлены расчеты соотношений «затраты-эффективность».

Таблица 9. Фармакоэкономическая эффективность различных режимов мобилизации СКК

Группы	Прямые и дополнительные затраты на 1 пациента (руб)	Эффективность (%)	СЕА
№1	203 162	91,2	2 227,7
№2	98 416	100	984,2
№3	316 623,5	85,7	3 694,6
№4	501 300	75	6 684
№5	467 900	84,6	5 530,7

Более предпочтительным с фармакоэкономической точки зрения был метод с наименьшим соотношением «затраты-эффективность», т.к. он обладал меньшими затратами на единицу эффективности.

Таким образом, коэффициент «затраты-эффективность» оказался меньше в группе №2 (984,2), где в режиме мобилизации был использован циклофосфамид, что доказывает его большую клинико-экономическую эффективность среди сравниваемых методик. Нам удалось собрать достаточное для проведения высокодозного курса

химиотерапии количество CD34+ клеток у 100% пациентов. Все больные, включенные в группу №2, были с диагнозом множественной миеломы, стандартом лечения которой является проведение тандемной высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Таким образом, количество собранного гемопоэтического материала должно было составить не менее $4,0 \times 10^6$ /кг CD34+ клеток у каждого больного.

Режимы мобилизации СКК с плериксафором оказались наиболее затратными с коэффициентом «затраты-эффективность», превышающим 5 000, т.е. обладающими рецессивной фармакоэкономической результативностью.

Данный тезис был подтвержден и инкрементальным анализом (табл. 10). Для расчета инкрементальных затрат и результатов в качестве альтернативы был использован режим №2.

Таблица 10. Значения ICER при различных мобилизационных режимах

Режим	Δ (DC+IC)	ΔEf	ICER
№2	98 416	100	
№1	104 746	- 8,8	- 11 903
№3	218 207,5	- 14,3	- 15 256,3
№4	402 884	- 25	-16 115,4
№5	369 484	- 15,4	- 23 992,5

Несмотря на затратность, режимы с плериксафором могут стать альтернативными, когда эффективность других стратегий мобилизации СКК оказалась безуспешной, а также быть оптимальными и рассматриваться у пациентов с мультилинейной предлеченностью, у которых в анамнезе были факторы, отрицательно влияющие на успешную заготовку СКК (в нашем исследовании это проведение в анамнезе лучевой терапии).

По результатам проведенного клинико-экономического анализа были определены режимы мобилизации СКК с наиболее предпочтительными фармакоэкономическими показателями (в порядке убывания): режим №2 > №1 > №3 > №4 > №5.

Для расчета порога готовности платить использованы показатели численности населения Российской Федерации и номинальный ВВП. По данным Росстата численность населения РФ составила 146 267 288

человек, а номинальный ВВП на начало 2015 г. – 71 406 млрд руб¹. По формуле порог готовности платить для России на 2015 г. составил 1 452 660 руб. Таким образом, инкрементальные затраты при всех режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток не превышают порог готовности платить, что характеризует их как экономически эффективные для повсеместного внедрения.

Выводы

1. На основании предложенного критерия оценки эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток конечный результат был признан успешным у 109 пациентов (87,9%), при этом эффективность изучаемых режимов мобилизации оказалась статистически сопоставимой, составляя в группе №1 (DHAP+Г-КСФ) 91,9%, в группе №2 (HDCус+ Г-КСФ) 100%, в группе №3 (BeGeV+ Г-КСФ) 85,7%, в группе №4 (плериксафор+пэгфилграстим) 75% и в группе №5 (плериксафор+Г-КСФ) 84,6%.

2. Нежелательные явления 3-4 степени тяжести, связанные с цитостатическим влиянием химиотерапии, были зарегистрированы в 100% случаев у пациентов первых 3-х групп (№1, №2 и №3), где использовались комбинированные режимы мобилизации стволовых гемопоэтических клеток, в группах №4 и №5 тяжелых осложнений выявлено не было.

3. Корреляционно-регрессионный анализ не показал значимого влияния каких-либо параметров на эффективность мобилизации стволовых кроветворных клеток, на грани статистической достоверности оказалось влияние факта проведения лучевой терапии (коэффициент корреляции 0,2247, $p=0,051$).

4. Фармакоэкономическая модель, основанная на критерии «затраты-эффективность», установила, что коэффициент «затраты-эффективность» оказался меньше в группе №2 (984,2), где в режиме мобилизации был использован циклофосфамид; режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с плериксафором (№4 и №5) были наиболее затратными с коэффициентом «затраты-эффективность», превышающим 5 000.

¹ Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики <http://www.gks.ru/> (дата обращения 17.08.2015)

5. С помощью инкрементального анализа были определены режимы мобилизации стволовых кроветворных клеток с наиболее предпочтительными фармакоэкономическими показателями: (в порядке убывания): режим №2 (HDCyc+Г-КСФ) > №1 (DHAP+Г-КСФ) > №3 (BeGeV+Г-КСФ) > №4 (плериксафор+пэгфилграстим) > №5 (плериксафор+Г-КСФ).

Практические рекомендации

Выбирая режим мобилизации у пациентов с показаниями к проведению курса высокодозной химиотерапии и трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток, следует учитывать достигнутый противоопухолевый ответ после первой линии лечения. Когда требуется дополнительная редукция опухолевого процесса в организме, оптимальным и предпочтительным режимом мобилизации является комбинированное использование химиотерапии в сочетании с колониестимулирующим фактором. Когда же у больного достигнут полный противоопухолевый ответ, как альтернатива с минимальным профилем токсичности может рассматриваться режим мобилизации стволовых кроветворных клеток с использованием селективного антагониста рецептора CXCR4 плериксафора.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать их использование в клинической практике и в образовательных программах для врачей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Моталкина М.С. Опыт применения комбинации пэгфилграстима и плериксафора в качестве эффективного режима мобилизации стволовых кроветворных клеток у онкологических больных // *Вопр. Онкол.* – 2015. – Т. 61. – С. 1013-1017.
2. Моталкина М.С. Современные подходы к улучшению результатов заготовки гемопоэтических стволовых клеток у онкологических больных при трансплантации // *Сборник научных трудов молодых ученых, СПб.* – 2015. – С. 51-53.
3. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Рязанкина А.А., Семиглазова Т.Ю. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой // *Сборник тезисов ежегодного Петербургского онкологического форума «Белые ночи», СПб.* – 2015. – С. 172-173.
4. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Семиглазова Т.Ю., Рязанкина А.А. Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных // *Сборник тезисов ежегодного Петербургского онкологического форума «Белые ночи», СПб.* – 2015. – С. 173-174.
5. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее // *Педиатр.* – 2016. - №2. – С. 101-104.
6. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой // *Совр. Онкол.* – 2015. – Т. 17. – №2. – С. 16-18.
7. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. Современные способы улучшения мобилизации стволовых кроветворных клеток: обзор литературы // *Medline.ru.* – 2015. – Т. 16. – С. 916-933.
8. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. Сравнительный анализ современных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь // *Сборник тезисов XIX Российского онкологического конгресса, Москва.* – 2015. – С. 243-244.
9. Квашнин А.В., Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С. Коррекция синдрома слабости у онкологических больных // *Сборник тезисов ежегодного Петербургского онкологического форума «Белые ночи», СПб.* – 2015. – С. 286-287.