

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Ю.Р. Залялов, Б.А. Ганапиев, В.Г. Потапенко, Н. Б. Михайлова, Б.В. Афанасьев

Отделение трансплантации костного мозга Санкт-Петербургского ГМУ им. И.П. Павлова

Главными осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в раннем посттрансплантационном периоде являются острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) и реакция отторжения трансплантата. Мы проанализировали вероятность развития основных ранних осложнений у 109 пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями, которым было выполнено 112 алло-ТГСК от родственных и неродственных доноров с миелоаблативными и немиелоаблативными режимами кондиционирования, как с использованием антиtimoцитарного глобулина (АТГ), так и без него. Использование АТГ обеспечивает эффективный контроль оРТПХ без увеличения риска рецидива основного заболевания и снижает вероятность отторжения донорского трансплантата до 7%. Таким образом, полученные нами результаты по применению АТГ в режимах кондиционирования при алло-ТГСК выявили его способность эффективно снижать вероятность развития ранних посттрансплантационных осложнений, что способствует увеличению 4-летней общей выживаемости пациентов по сравнению с группой, в которой АТГ не применялся.

Ключевые слова: антиtimoцитарный глобулин, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантата

ANTITHYMOCYTE GLOBULIN IN ALLOGENEIC TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Yu.R. Zalyalov, B.A. Ganapiyev, V.G. Potapenko, N.B. Mikhaylova, B.V. Afanasyev

Department of bone marrow transplantation of Academician I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University

Acute graft-versus-host disease (GFHD) and graft rejection reaction (GRR) early in the post-transplantation period are main complications of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. We analyzed the incidence of principal early complications in 109 patients with various oncohematologic diseases who underwent 112 allogeneic transplantations of hematopoietic stem cells from related and unrelated donors with myeloablative and non-myeloablative regimens of conditioning with and without use of anti-monocyte globulin. Application of anti-monocyte globulin provides effective control of acute GFHD without increment of disease relapsing risk and lowers the incidence of GRR to 7%. So, results of our study showed that usage of anti-monocyte globulin with conditioning regimens for patients who have undergone allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, allows to effectively decrease the incidence of early post-transplantation complications. Consequently, that increases the 4-year overall survival of these patients as compared with patients who did not undergo the use of anti-monocyte globulin.

Key words: anti-monocyte globulin, transplantation of hematopoietic stem cells, graft-versus-host disease, graft rejection reaction

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) периферической крови — наиболее эффективный метод лечения злокачественных заболеваний. Однако отторжение донорского трансплантата и тяжелая острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) являются основными причинами летальности в раннем посттрансплантационном периоде. В связи с этим в последние годы используют немиелоаблативные режимы кондиционирования, которые в отличие от миелоаблативных способствуют снижению вероятности оРТПХ и улучшают приживление донорского трансплантата. Вместе с тем при использовании режимов кондиционирования со сниженной токсичностью в организме хозяина сохраняется достаточное количество Т-лимфоцитов, которые способны оказывать противоположное действие. На удаление этих клеток и направлены терапевтические страте-

гии, ставящие целью снижение риска отторжения донорского трансплантата и развития оРТПХ. Применение циклоспорина А и коротких курсов метотрексата не всегда предотвращает эти осложнения алло-ТГСК, даже в случае полностью совместимого по системе HLA донора.

В связи с вышесказанным несомненный интерес представляет использование в режимах кондиционирования антиtimoцитарного глобулина (АТГ) — селективного в отношении Т-клеток иммуносупрессора, способного влиять на оРТПХ на всех стадиях ее развития. Однако до настоящего времени нет убедительных данных, подтверждающих преимущество использования АТГ, поскольку снижение вероятности отторжения трансплантата и тяжести течения оРТПХ может сопровождаться увеличением риска рецидива основного заболевания [2, 5]. Таким образом, целью нашего исследо-

вания является оценка использования АТГ в режимах кондиционирования для повышения эффективности ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включено 109 пациентов, которым за период с октября 2000 г. по июнь 2006 г. в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. И.П. Павлова было выполнено 112 трансплантаций от родственных и неродственных доноров.

Пациенты были разделены на две группы. Первую, исследуемую группу, в которой использовался в режиме кондиционирования (АТГАМ) в курсовой дозе 16—120 мг/кг, составили 74 пациента, им выполнили 74 трансплантации. Вторая, контрольная группа, без использования АТГАМ, состояла из 35 пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями, им провели 38 аллогенных ТГСК.

В исследуемой группе 34 больных были с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 4 — со злокачественной лимфомой (ЗЛ), 1 — с лимфомой Ходжкина (ЛХ), 14 — с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 — с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 1 — с миелодиспластическим синдромом, 1 — с идиопатическим остеомиелофиброзом, 7 пациентов — с апластической анемией, 1 — с синдромом Костмана, 1 — с болезнью Краббе, 1 — с синдромом Вискотта—Олдрича. Медиана возраста больных составила 15 лет (1—66).

Контрольная группа представлена следующим образом: с ОЛЛ — 18 больных, с ЗЛ и ЛХ — по 2 пациента, с ОМЛ — 9, с ХМЛ — 5 больных, 1 — с гиперэозинофильным синдромом; 1 (3%) пациент в этой группе был с солидной опухолью. Медиана возраста пациентов — 18 лет (5—56).

В исследуемой группе немиелоаблативные режимы кондиционирования применялись в 58% случаев ($n=43$), миелоаблативные — в 42% ($n=31$). Большинство немиелоаблативных режимов кондиционирования представлено сочетаниями Flu+Mel

(31%) и Flu+Bu (16%). Среди миелоаблативных режимов чаще использовали вариант Bu+Cy (32%). Костный мозг в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток применяли у 23 пациентов (31%), периферическую кровь — у 51 (69%).

Среди больных контрольной группы преимущественно использовали миелоаблативные режимы — 61% ($n=23$). Из миелоаблативных режимов кондиционирования чаще всего выбирали сочетание Bu+Cy (41%). В 31% трансплантаций у пациентов контрольной группы применяли немиелоаблативный режим Flu+Mel. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток в равном количестве случаев служили костный мозг и периферическая кровь — по 19 (50%) случаев.

Профилактику оРТПХ в посттрансплантационном периоде проводили с использованием комбинации иммуносупрессивных препаратов в соответствии с международными протоколами ТГСК. У 100% больных применяли CsA в дозе 3—5 мг/кг начиная за день до ТГСК и далее под контролем биохимических показателей и концентрации препарата в сыворотке в течение 150—180 дней после трансплантации.

Критериями приживления донорского трансплантата служили восстановление нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последующих дней без колониестимулирующих факторов (КСФ), тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ и увеличение уровня гемоглобина свыше 80 г/л без гемотрансфузий.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным многих авторов, вероятность отторжения донорского трансплантата колеблется в пределах от 1 до 5%. У больных апластической анемией, имеющих длительный гемотрансфузионный анамнез, риск отторжения наиболее высокий и может достигать 43% [3]. Включение АТГ в режим кондиционирования у таких больных может снизить риск отторжения трансплантата до 9% [6].

Наше исследование продемонстрировало, что

более интенсивная профилактика отторжений с помощью АТГ приводит к снижению частоты возникновения этого осложнения. Первичное неприживление трансплантата в исследуемой группе наблюдалось у 3 (4%) пациентов. У 2 (3%) пациентов в течение 100 дней после трансплантации развилось позднее отторжение трансплантата. Использование АТГАМ достоверно коррелирует со снижением частоты неприживлений трансплантата в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 7 и 24% ($p=0,01$) соответственно (рис. 1).

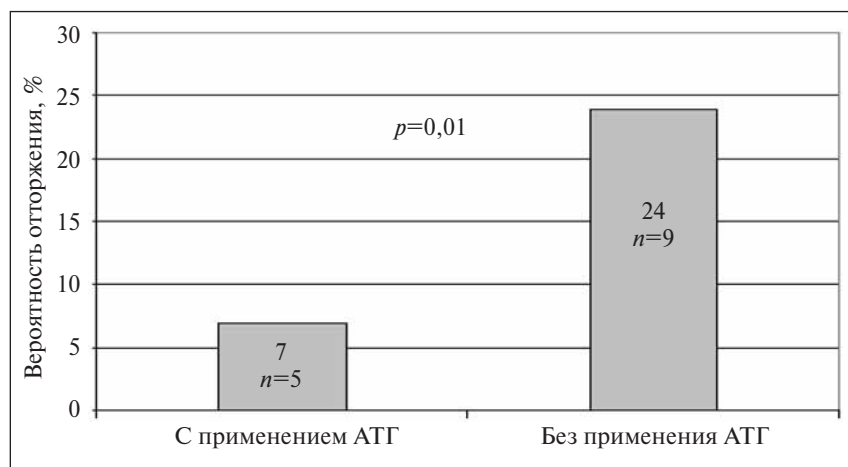


Рис. 1. Сравнение вероятности отторжения трансплантата в исследуемой и контрольной группах ($p=0,01$)

Полученные нами результаты свидетельствуют и о достоверном снижении риска отторжения трансплантата, связанном с применением АТГАМ при алло-неродственных ТГСК ($p=0,02$). В группе пациентов, где применяли АТГ при алло-неродственных ТГСК, отторжение трансплантата наблюдалось в 5%, тогда как среди больных контрольной группы вероятность отторжения была выше почти в 6 раз — отторжение наблюдалось в 29% случаев. Однако при алло-родственных ТГСК эффективность АТГ для профилактики отторжения донорского трансплантата менее очевидна ($p>0,05$).

Острая РТПХ, одно из главных осложнений после алло-ТГСК, встречается примерно у 30%. При выполнении аллогенной ТГСК от неродственного совместимого донора костного мозга вероятность развития оРТПХ возрастает до 80% [1]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что клинические проявления оРТПХ свидетельствуют только о части иммунологического ответа на введение реципиенту донорских клеток. Другим компонентом является реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), которая развивается одновременно с оРТПХ. При этом оРТПХ служит своего рода индикатором наличия противорецидивного воздействия донорских клеток после алло-ТГСК. Восстанавливающиеся лимфоциты из костного мозга донора способны распознавать антигенные детерминанты, экспрессирующиеся на лейкозных клетках, и эффективно элиминировать их. Наряду с этим процессом, несмотря на полную совместимость донора и реципиента по HLA-системе, иммунокомпетентные клетки донора могут распознавать малые антигены гистосовместимости (МАГ), экспрессирующиеся клетками хозяина, запуская тем самым острую реакцию «трансплантат против хозяина».

Применение АТГАМ с целью профилактики развития этого осложнения позволило снизить риск возникновения тяжелой оРТПХ до 14%, в контрольной группе данный показатель составил 24% (рис.2).

Согласно литературным данным, тяжелая оРТПХ развивается у пациентов чаще после

неродственной ТГСК, чем при родственных трансплантациях. Нередко это связано с несовместимостью по малым антигенам гистосовместимости между неродственным донором и реципиентом. Однако полученные результаты показали, что в контрольной группе, где не применяли АТГ, тяжелая оРТПХ III–IV степени развивалась с большей частотой как при алло-родственных, так и при алло-неродственных ТГСК. В случаях использования АТГАМ при родственных трансплантациях не наблюдалось ни одного примера возникновения тяжелой оРТПХ, тогда как в контрольной группе оРТПХ III–IV степени развивалась в 20,8% случаев. Снижение частоты развития тяжелой оРТПХ более чем в 2 раза в исследуемой группе по сравнению с контрольной отмечалось и после неродственных ТГСК: 16,6 и 40% соответственно. Однако в связи с тем, что количество па-

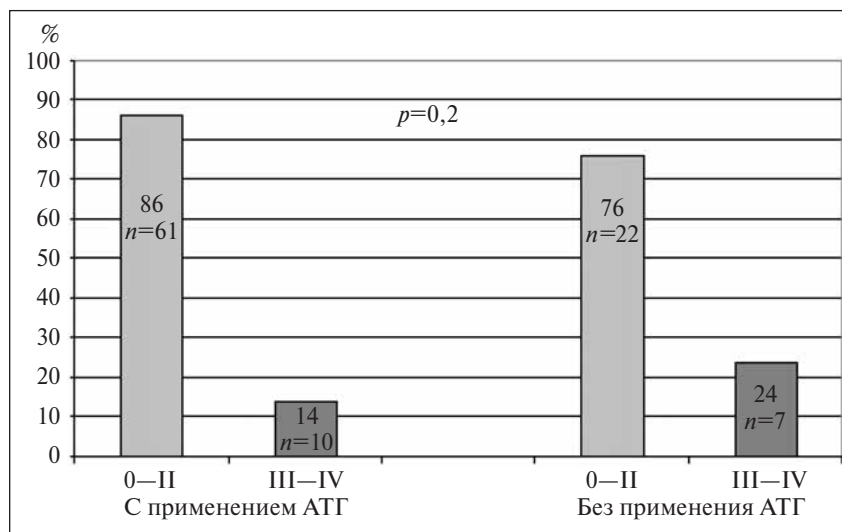


Рис.2. Влияние АТГ на развитие тяжелой оРТПХ III–IV степени в исследуемой и контрольной группах

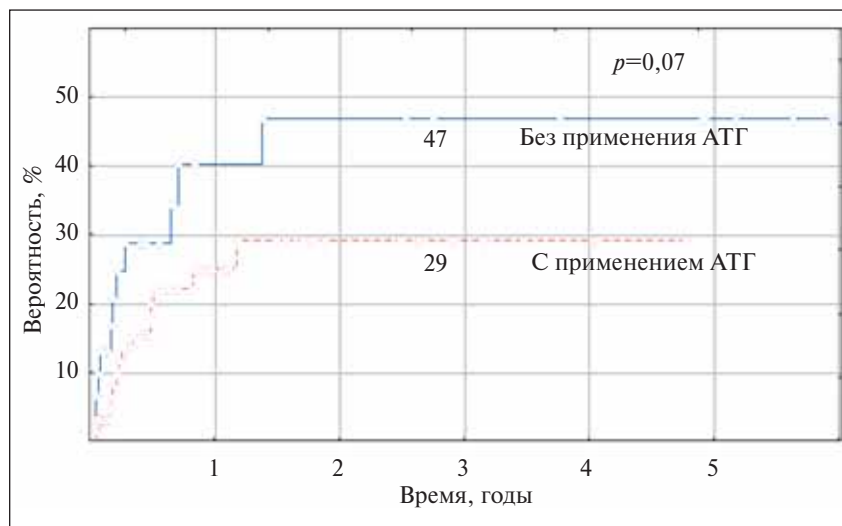


Рис.3. Сравнение вероятности рецидива/прогрессии основного заболевания в течение 4 лет после алло-ТГСК в исследуемой и контрольной группах ($p=0,07$)

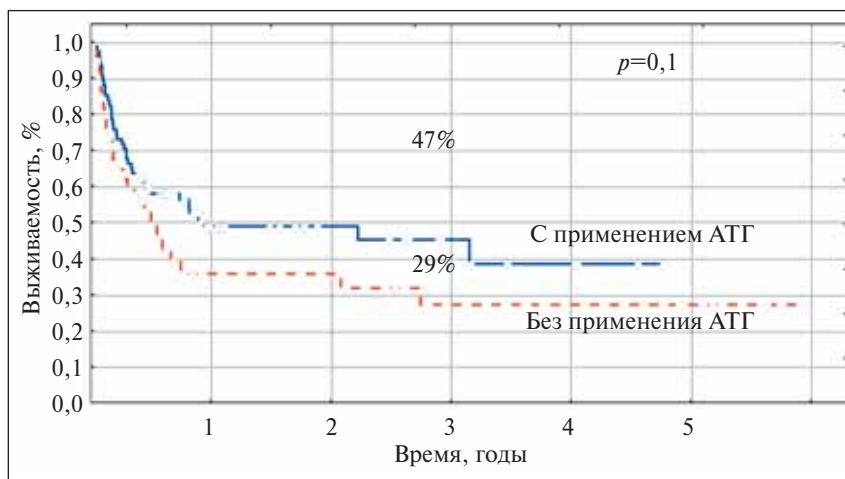


Рис. 4. Сравнение 4-летней общей выживаемости пациентов в исследуемой и контрольной группах

циентов в группе с использованием АТГ, которым выполнили родственные трансплантации, было небольшим, а в контрольной группе проводили неродственные трансплантации, результаты в обоих случаях не являются статистически достоверными ($p > 0,05$).

В последние годы стало очевидным, что абсолютная миелоабляция не является необходимым компонентом приживления ГСК донора, а иммуноадаптивный цитостатический эффект клеток донора зачастую превосходит цитостатические воздействия лучевой и химиотерапии [2, 4, 5, 7, 8]. В связи с этим режимы кондиционирования с применением сниженных доз цитостатических препаратов и/или радиации получили широкое распространение в клинической практике благодаря их низкой миело- и органотоксичности и возможности использования у значительного числа пациентов старшей возрастной группы и больных с различными сопутствующими заболеваниями.

Сравнивая частоту рецидива и/или прогрессии основного заболевания в течение 4 лет после ТГСК в исследуемой и контрольной группах мы не обнаружили увеличения риска развития этого ос-

ложнения у пациентов, получивших АТГАМ (29%) в сравнении с контрольной группой (47%) (рис. 3).

Использование немиелоаблативных режимов с АТГ, по нашим данным, привело к достоверно меньшему риску рецидива/прогрессии основного заболевания в течение 3 лет в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 35 и 67% соответственно ($p = 0,03$), тогда как у пациентов с миелоаблативными режимами за тот же период времени данные менее очевидны: 27 и 36% соответственно ($p = 0,6$).

Общая выживаемость больных в группе пациентов с применением АТГ в течение 4 лет составила 39%, тогда как в группе пациентов, у которых в режиме кондиционирования не применялся АТГ, не превышала 28% (рис. 4).

Таким образом, применение АТГАМ в исследуемой группе способствовало снижению летальности в раннем посттрансплантационном период вследствие уменьшения вероятности отторжения трансплантата и тяжести течения оРТПХ по сравнению с контрольной группой, в которой АТГ не применялся.

Выводы

1. Применение АТГ способствует увеличению вероятности 4-летней общей выживаемости до 39% по сравнению с 28% в группе пациентов, которые не получили в режимах кондиционирования АТГ.
2. Включение АТГАМ в режим кондиционирования снижает вероятность неприживления донорского трансплантата.
3. АТГАМ способствует снижению частоты развития тяжелой оРТПХ III–IV степени.
4. Использование АТГАМ не приводит к увеличению риска рецидива основного заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., 2001. с. 479–94.
2. Bacigalupo A., Lamparelli T., Bruzzi P. et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood 2001;98(10):2942–7.
3. Dulley F.L. et al. The role of low dose busulfan (Bu) (4 mg/kg) with cyclophos-

- phamide (Cy) as a conditioning regimen for severe aplastic anaemia (SAA). Biology of blood and marrow transplantation. 2003;9:88.
4. Finke J., Bertz H., Schmoor C. et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors using in vivo anti T-cell globulin. Br J Haematol 2000;11:303–13.
5. Mohty M., Bay J.-O., Faucher C. et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regime. Blood 2003;102(2):470–6.
6. Paquette R.L., Tebyani N., Frane M.

- et al. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. Blood 1995;85(1):283–90.
7. Remberger M. et al. Association between pretransplant Thymoglobulin and reduced non-relapse mortality rate after marrow transplantation from unrelated donors. Bone Marrow Transpl 2002;29:391–7.
8. Zander A.R., Zabelina T., Kroger N. et al. Use of a five-agent GvHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow. Bone Marrow Transplant 1999;23:889–93.