

ИНФОРМАЦИЯ

Международная конференция «Controversies in Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies» («Спорные вопросы в трансплантации стволовых гемопозитических клеток и клеточной терапии»)

О.В. Паина, Е.В. Семенова, Б.В. Афанасьев

*Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова*

Берлин, Германия

8–11 сентября 2011 г.

Научная программа конференции «Спорные вопросы в трансплантации стволовых гемопозитических клеток и клеточной терапии» включала проведение образовательных сессий и спонсорских симпозиумов, посвященных наиболее дискуссионным вопросам в трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) и клеточной терапии. Широко обсуждались стратегия и тактика лечения взрослых пациентов с различными онкологическими заболеваниями системы крови и аутоиммунными состояниями, а именно: миелодиспластическим синдромом (МДС), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), миелофиброзом, миеломной болезнью, острым миелобластным (ОМЛ) и лимфобластным лейкозами (ОЛЛ), лимфопролиферативными заболеваниями (Т-клеточная лимфома, болезнь Ходжкина), рассеянным склерозом.

Одной из основных тем конференции являлось обсуждение тактики лечения миелодиспластического синдрома (МДС). Применение стандартных протоколов химиотерапии и новых препаратов, таких, как 5-азациитидин, улучшает общую выживаемость, но не излечивает пациентов с МДС. Выполнение аллогенной ТГСК для этой группы больных, по-прежнему, является единственным радикальным методом терапии. Безрецидивная выживаемость для пациентов с МДС (в т.ч. с вторичным острым миелобластным лейкозом), получивших аллогенную родственную ТГСК с 1996 по 2002 год, возросла с 40% до 56%. Тем не менее, летальность, связанная с трансплантацией у данных пациентов, остаётся высокой. В связи с этим основной вопрос, возникающий при постановке диагноза МДС: «Являются ли эти пациенты кандидатами для алло-ТГСК в ближайшее время?» По результатам анализа, представленного Европейской ассоциацией трансплантации костного мозга (EBMT), количество больных, подвергшихся аллогенной ТГСК, неуклонно растёт и с 2002 по 2009 г. составило 61% (1521 пациент) по отношению к больным, имеющим показания к алло-ТГСК. С целью снижения смертности, связанной с процедурой трансплантации, рассматриваются режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, при которых общая выживаемость больных составляет до 34%. В заключение сессии были сделаны выводы:

1) аллогенная ТГСК показана пациентам с МДС высокого риска;

2) дальнейшие исследования должны быть направлены на уменьшение смертности, связанной с процедурой трансплантации и рецидивами заболевания;

3) отбор пациентов, которым показана алло-ТГСК, должен основываться не только на паспортном возрасте больного, необходимо уделять внимание биологическому возрасту и соматическому статусу перед алло-ТГСК.

Применение ингибиторов тирозинкиназы в первой линии терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) привело к пересмотру тактики лечения больных с этой патологией. Сессию, посвященную этой проблеме, возглавляли профессор Н. Крёгер (Германия) и профессор А. Наглер (Израиль). Было доложено, что частота использования ингибиторов тирозинкиназы перед аллогенной ТГСК к 2009 году увеличилась до 100%, в периоде после трансплантации — до 62% (обзор собственного материала врачей Гамбургского университета).

На конференции обсуждался вопрос о возможности использования альтернативных источников ГСК. Актуальность темы связана с тем, что только 1/3 больных имеет совместимого родственного донора. Вероятность нахождения совместимого неродственного донора в Международном регистре доноров костного мозга для европейцев составляет 70%. Для 30% больных альтернативным источником ГСК является образец (образцы) пуповинной крови или гаплоидентичный донор. На пленарных заседаниях, возглавляемых профессором Э. Глюкман (Франция) и профессором А. Мадригалом (Великобритания), обсуждались вопросы выбора оптимального донора. При трансплантации ГСК из образца пуповинной крови при онкологических заболеваниях системы крови выявлена корреляция между содержанием CD34⁺ клеток и ядродержащих клеток до криоконсервации и после размораживания. Факторами, влияющими на скорость восстановления гранулоцитов и раннюю смертность, связанную с процедурой аллогенной ТГСК, были: количество ядродержащих клеток до криозамораживания более $3,3 \times 10^7/\text{кг}$

и после размораживания более $2,4 \times 10^7/\text{кг}$; $\text{CD}34^+$ клетки до криозамораживания более $1,0 \times 10^5/\text{кг}$ и после размораживания более $0,8 \times 10^5/\text{кг}$. Клеточность образца пуповинной крови не оказывает влияния на развитие острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ, хрРТПХ). Степень HLA-совместимости имеет значение для смертности, обусловленной аллогенной ТГСК.

Другим фактором для анализа эффективности аллогенной трансплантации ГСК пуповинной крови являлась степень HLA-совместимости реципиента и донора. При этом степень различия не имела принципиального значения, поскольку 8-летняя безрецидивная выживаемость больных после трансплантации ГСК из образца пуповинной крови при наличии одного, двух или трех несовпадений по генам HLA-системы составила 38% (рис. 1). Однако несовместимость по генам HLA-системы и клеточность трансплантата имеют принципиальное значение при аллогенной ТГСК пуповинной крови у пациентов с незлокачественными заболеваниями (63% и 3% соответственно) (рис. 2).

В ходе симпозиума был предложен алгоритм для выбора альтернативного донора пациентам с острыми лейкозами, нуждающимся в проведении алло-ТГСК и не имеющих родственных совместимых сибблингов.

А) Если имеется HLA-совместимый родственник донор (10/10 генов) → трансплантация ГСК.

Б) Если нет HLA-совместимого родственного донора, то выполняется параллельный поиск:

-1 шаг – поиск совместимого неродственного донора или выбор приемлемого неродственного донора с минимальной степенью несовместимости.

-2 шаг – поиск совместимого образца (образцов) пуповинной крови (использование одного или нескольких образцов пуповинной крови, учитывая клеточность трансплантата) и (или) молекулярно-биологическое HLA-типирование потенциальных гаплоидентичных доноров для выбора оптимального (братья, сестры, родители).

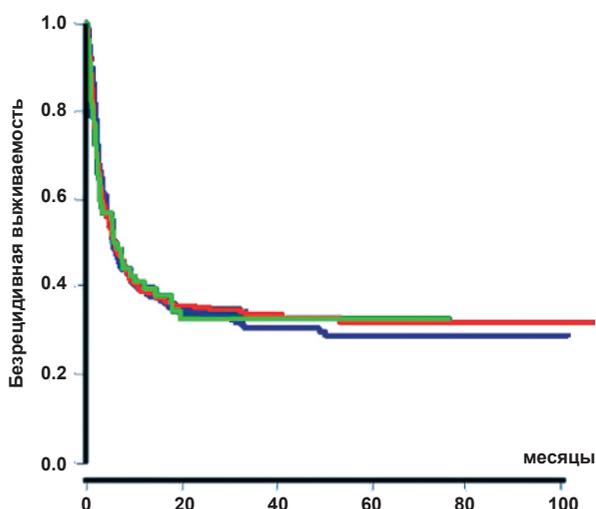


Рис. 1. Восьмилетняя безрецидивная выживаемость больных, получивших трансплантацию ГСК из пуповинной крови в зависимости от количества несовпадений генов HLA-системы: синяя кривая – 0–1 несовпадение; красная – 2 несовпадения; зеленая – 3–4 несовпадения (по E. Gluckman)

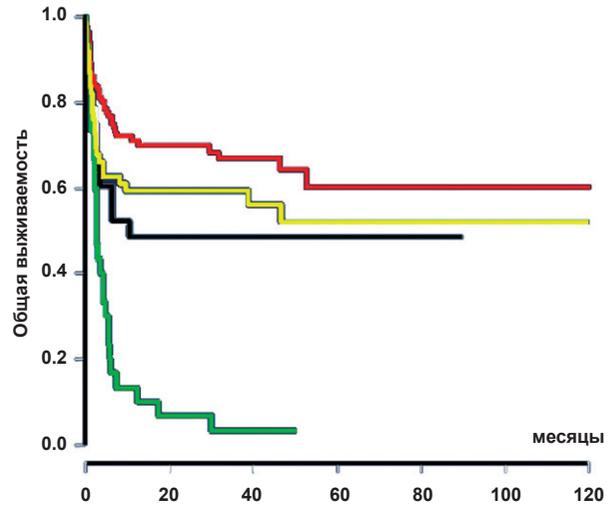


Рис. 2. Десятилетняя общая выживаемость больных с незлокачественными заболеваниями после аллогенной трансплантации ГСК из пуповинной крови в зависимости от несовпадений по HLA-генам и клеточности трансплантата: красная кривая – 0–1 несовпадение при клеточности $\geq 3,5 \times 10^7/\text{кг}$ ($n = 117$); черная – 0–1 несовпадение при клеточности $\leq 3,5 \times 10^7/\text{кг}$ ($n = 28$); желтая кривая – 2–3 несовпадения при клеточности $\geq 3,5 \times 10^7/\text{кг}$ ($n = 62$); зеленая – 2–3 несовпадения при клеточности $\leq 3,5 \times 10^7/\text{кг}$ ($n = 30$) (по E. Gluckman)

Для взрослых больных рассматривается вопрос трансплантации ГСК из 2 образцов пуповинной крови, что теоретически должно увеличить клеточность трансплантата. С целью оптимизации выбора образцов пуповинной крови была предложена схема-алгоритм, где делается упор на совместимость по генам HLA-системы и клеточность образца. Предлагается рассматривать образцы с клеточностью более $2,0 \times 10^7/\text{кг}$ по ядродержащим клеткам (рис. 3).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от частично HLA-совместимого (гаплоидентичного) родственного донора является быстрым и универсальным методом лечения, при котором необходимо учитывать возможные риски, обусловленные существующим барьером гистосовместимости между донором и реципиентом. Среди них особое внимание уделялось проблемам, связанным с приживлением и отторжением трансплантата, развитием тяжелой формы острой РТПХ и замедленному восстановлению иммунитета. Разработка технологии гапло-ТГСК связана с внедрением адаптированных режимов кондиционирования, профилактики РТПХ, сопроводительной терапии, что позволило существенно снизить вероятность развития РТПХ и других летальных осложнений.

Риск тяжелой острой РТПХ зависит от степени несовместимости по генам HLA-системы. Острая РТПХ (oРТПХ) III–IV степени описана у 90% пациентов, получивших нативный трансплантат от родственных доноров, имевших несовместимость в трех локусах HLA-системы. Поскольку реактивация донорских Т-лимфоцитов играет важную роль в запуске РТПХ, в рамках симпозиума были обсуждены несколько возможных путей уменьшения количества Т-клеток донора в трансплантате.



Рис. 3. Алгоритм выбора образца пуповинной крови

1. Прямая Т-клеточная деплеция с использованием лектин-агглютинации *in vitro* или с использованием моноклональных антител (моно-АТ) *in vitro* и *in vivo*.

2. Позитивная селекция CD34⁺ или CD133⁺ клеток с использованием иммуномагнитных колонок.

3. Прямая деплеция Т-лимфоцитов с анти-CD3 или анти-CD19 колонками в комбинации с антителами (анти-CD20, Ритуксимаб), потенцирующими деплецию В- лимфоцитов *in vivo*.

В рамках секции, возглавляемой Л. Ухарек (Германия) и Р. Сторб (США), рассматривались вопросы, связанные с подготовкой гаплоидентичного трансплантата для аллогенной ТГСК при различных злокачественных и незлокачественных заболеваниях системы крови: позитивная селекция CD34⁺ клеток и деплеция CD3⁺/CD19⁺ клеток при помощи аппарата CliniMACS (Miltenyi Biotec). На этой секции также обсуждался вопрос о профилактике оРТПХ. Сравнивалась частота развития рецидивов, безрецидивная выживаемость, смертность, связанная с процедурой трансплантации и общая выживаемость при использовании различных видов манипуляции с трансплантатом.

Смертность, связанная с процедурой трансплантации, была ниже в группе больных, получивших ГСК от гаплоидентичного донора после Т-клеточной деплеции при помощи аппарата CliniMACS и анти CD3⁺/CD19⁺ моноклональных антител (рис. 4).

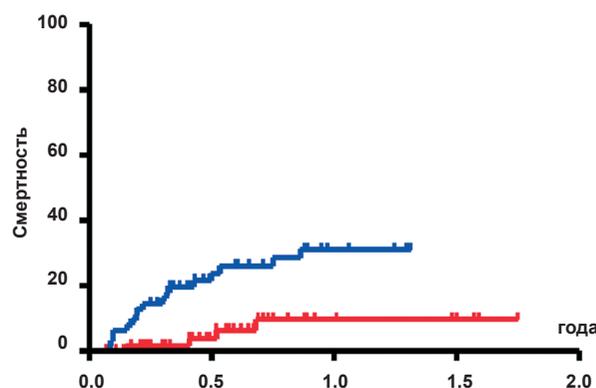


Рис. 4. Смертность в зависимости от состава трансплантата:
синяя кривая CD34⁺ селекция;
красная – CD3/19 деплеция
(по R. Handgetinger)

В заключение Международного симпозиума были подведены итоги, даны конкретные рекомендации по использованию ингибиторов тирозинкиназ у больных с ХМЛ и ОЛЛ Rh-позитивным на этапах до и после аллогенной ТГСК. Предложены схемы для оптимизации выбора альтернативного донора.