


Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСКК) при онкогематологических заболеваниях у взрослых

Кузьмина Л.А.



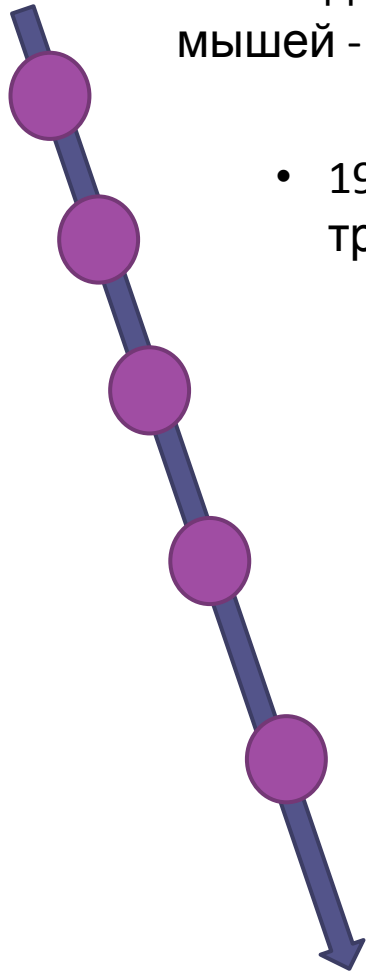
1940г

1949г: Якобсон и коллеги обнаруживают, что интраперитониальное введение клеток селезенки может спасти мышей при летальном облучении

1954г: Барнс выполняет мышам сингенную трансплантацию, продолжительность жизни более 100 дней. Мыши, получившие аллогенный костный мозг выживают в течение 30 дней, но умирают от «вторичной болезни».

1960г

1950г



1960г

- 1955г: данные о котрансплантации костного мозга и кожного лоскута у мышей - впервые вводится слово «толерантность»
- 1956г: Barnes публикует результаты опытов по трансплантации у мышей больных лейкозом
 - В это же время D. Thomas проводит 6 терминальным пациентам трансплантацию от здоровых доноров после ТВІ – лишь у одного получено временное приживление
 - 1959 год – D. Thomas получает приживление костного мозга у пациента после сингенной трансплантации с резистентным лейкозом после облучения 800 рад
 - Аутологичные трансплантации при лимфомах
- 1979год - первая трансплантация аллогенного костного мозга с тотальным облучением в 1000 рад в нашей клинике....

- 1968г – первая удачная трансплантация у ребенка с иммунодефицитом (Университет Миннесоты)

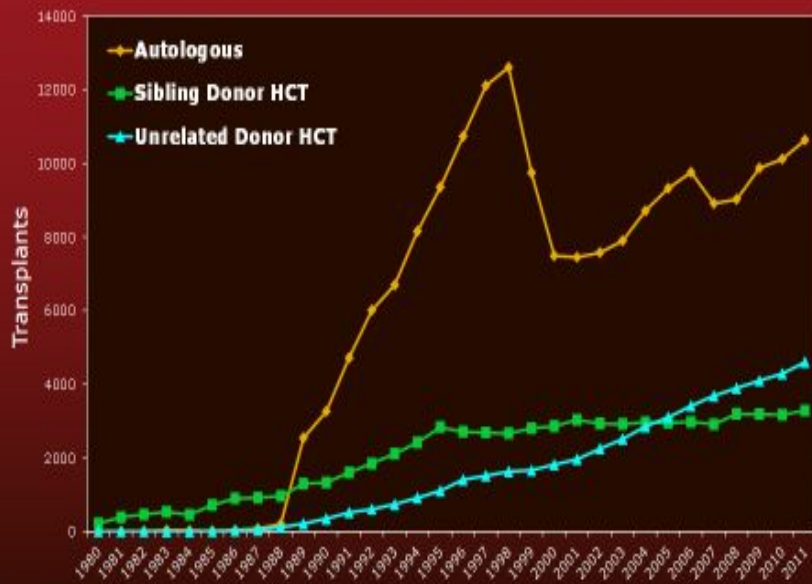
1969г – Эдвард Доннел Томас получает грант на исследование

1990г - Нобелевская премия за открытия, касающиеся “органной и клеточной трансплантации”



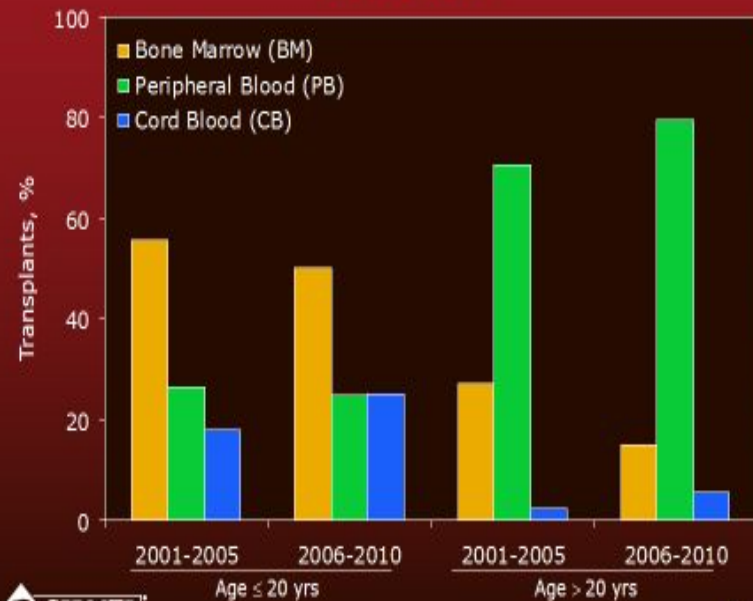
50.000- трансплантаций ежегодно в мире
 1.000.000 зарегистрировано в 2014 году

**Transplant Activity in the U.S.
 1980-2011**



Slide 3

**Allogeneic Stem Cell Sources
 by Recipient Age
 2001-2010**



Slide 4



**20th BMT Patients Reunion
at Stanford University, July 26, 2008**

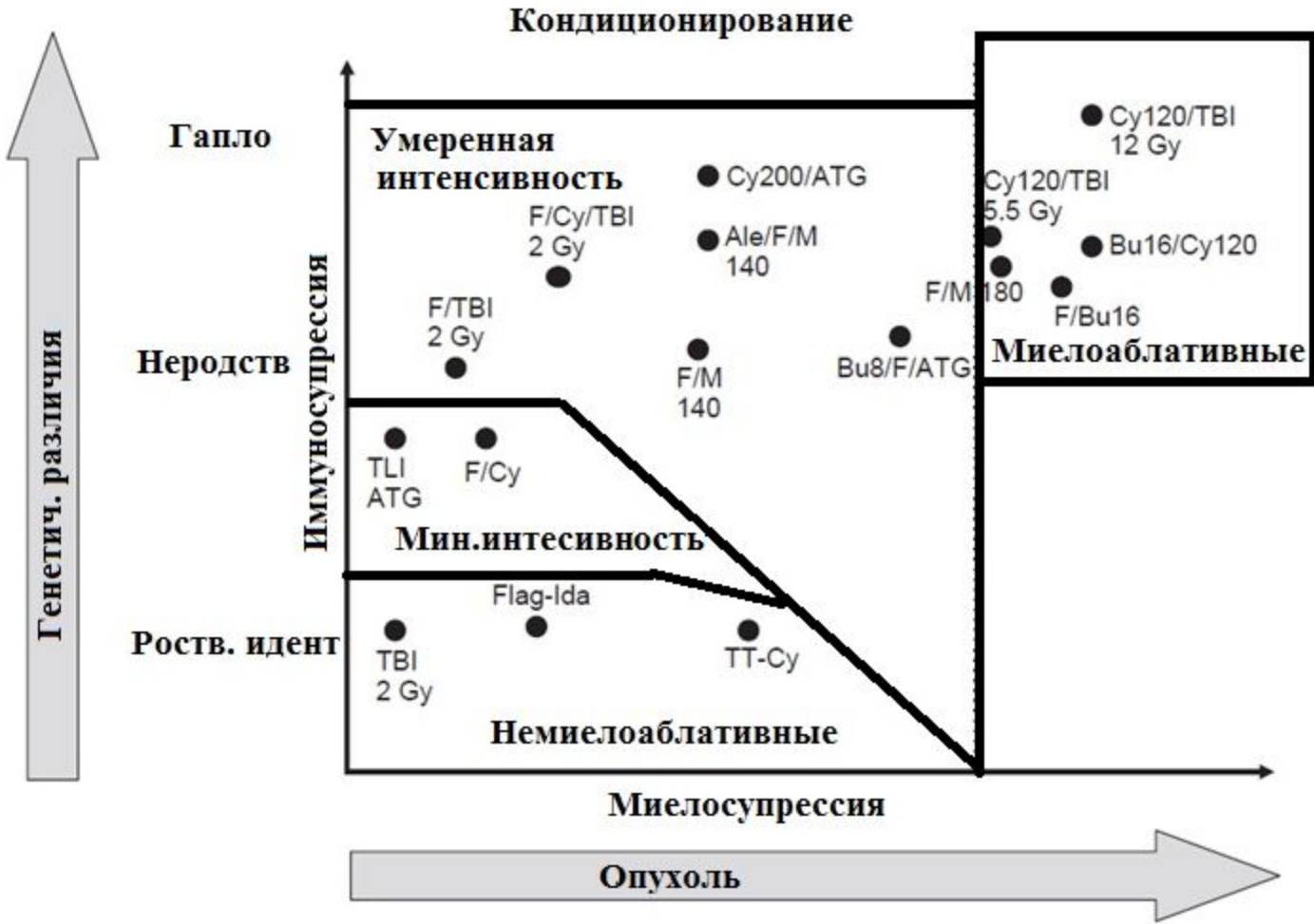
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток - **этап лечения** онкогематологических заболеваний

Режимы кондиционирования

- Миелоаблативные
- Пониженной
интенсивности

Гемопоэтические стволовые клетки

- Костный мозг $3 \times 10^8 / \text{кг}$
- Стволовые клетки
крови
 $2 - 5 \times 10^6 / \text{кг CD 34+}$
- Пуповинные клетки
 $2,5 \times 10^7 / \text{кг}$
 $1.2 \times 10^5 / \text{кг CD 34+}$



TBI < 500 cGy, (или менее 800 cGy), BU – 9 мг/кг, Mel – 140 мг/м²

Виды трансплантации в зависимости от источника стволовых клеток

- Ауто-ТГСК

- КОСТНЫЙ МОЗГ

- СКК

- Алло-ТГСК (неродственная, родственная, в т. ч. сингенная)

- КОСТНЫЙ МОЗГ

- стволовые клетки крови (СКК)

- стимулированный костный мозг

- пуповинные клетки (преимущественно у детей)

Основные свойства гемопоэтической ткани

- «Хоуминг», или способность кроветворных клеток узнавать клетки стромы и распределяться среди клеток микроокружения, обусловлен молекулами клеточной адгезии, интегринами, непосредственными клеточными контактами.
- При трансплантации 85% введенных внутривенно гемопоэтических клеток попадает в костный мозг (15% - в печень, легкие, селезенку и др. органы)

Преимущества и недостатки

Аутологичная ТКМ

- Отсутствие иммунологических осложнений
- Увеличение частоты рецидивов

Аллогенная ТКМ

- Иммунологические осложнения (РТПХ)
- Необходимость длительной иммуносупрессивной профилактики/терапии
- Снижение частоты рецидивов (реакция трансплантат против лейкоза)

Получение стволовых клеток периферической крови

- Г-КСФ 10 мкг/кг/сут п/к 1-5 дни
- Лейкаферезы (1-2) на 4-5 дни в зависимости от лейкоцитоза и числа стволовых гемопоэтических клеток
- На реципиента должно быть заготовлено не менее $2,0 \cdot 10^6$ /кг CD34+

Основные принципы выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток

- Полная или частичная совместимость по антигенам основного комплекса гистосовместимости (HLA)
- Высокодозное циторедуктивное воздействие (кондиционирование)
- Иммуносупрессия с целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина»

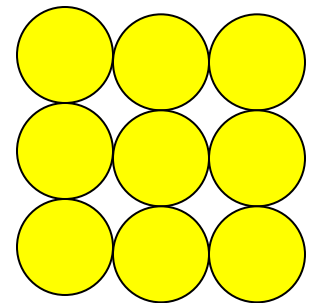
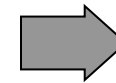
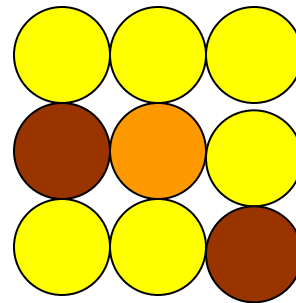
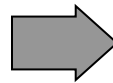
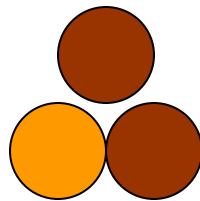
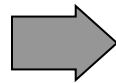
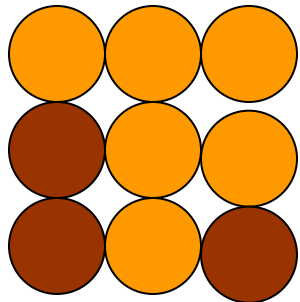
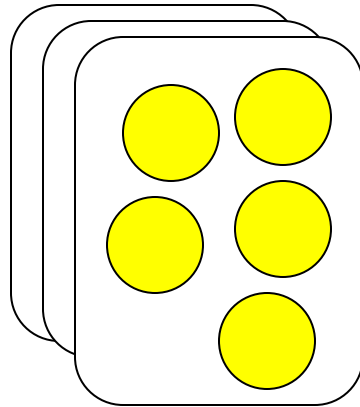
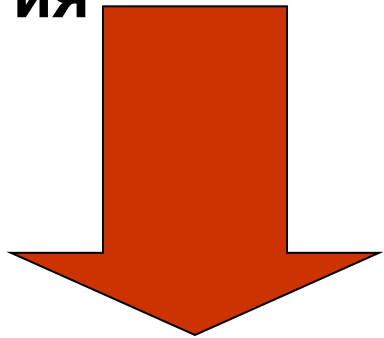
Вопросы селекции

- Возраст и соматический статус пациента
- Адекватность химиотерапии до ТКМ
- Развитие рецидива до выполнения трансплантации
- Наличие совместимого донора

Схема аллогенной ТКМ

Костный мозг донора

химиотерап
ия



Костный
мозг
реципиента

Цитопени
я

Смешанны
й
химеризм

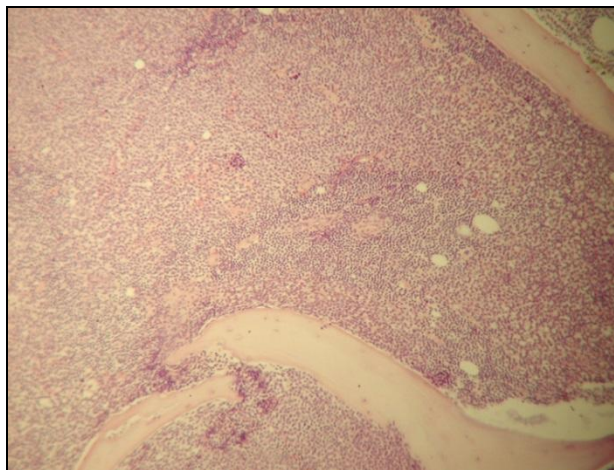
Полный
донорский
химеризм

Клеточность костного мозга в процессе лечения

Химиотерапия



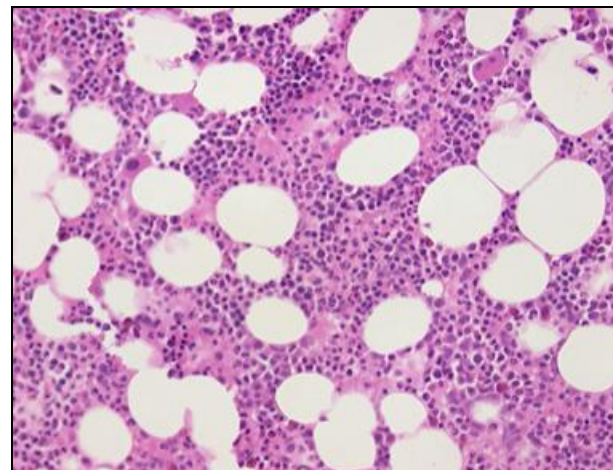
Восстановление



Опухоль



Аплазия



Нормальный
КОСТНЫЙ МОЗГ

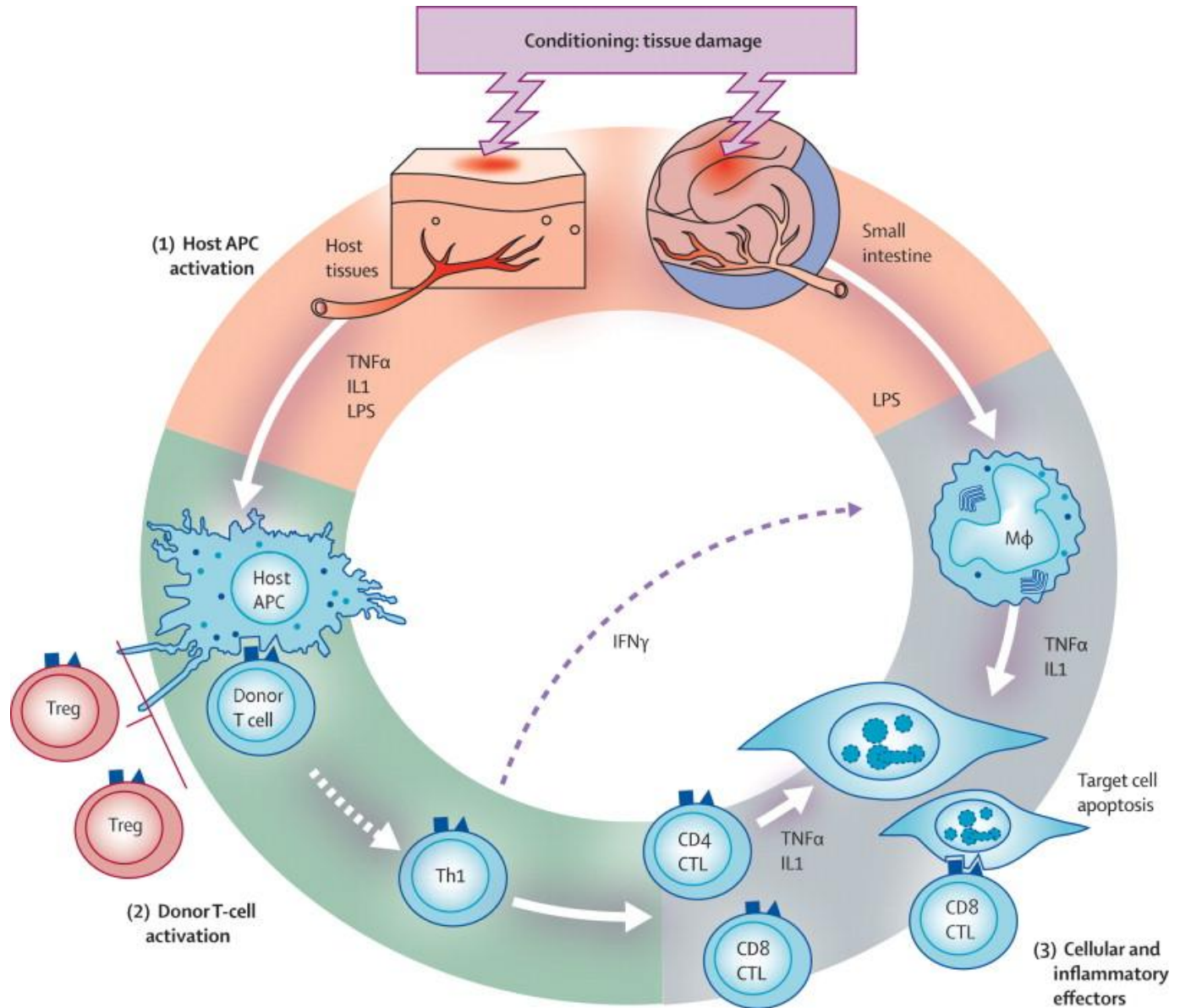
Эффективность аллогенной ТКМ

- Циторедуктивное воздействие (ТОТ + циклофосфан, бусульфан+циклофосфан), позволяющее уменьшить опухолевый клон до минимального объема
- Феномен «трансплантат против лейкоза»

Проблемы трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток

- Токсичность режимов кондиционирования
- **Реакция трансплантат против хозяина**
- Отсроченное восстановление иммунной системы
- Инфекционные осложнения
- Несостоятельность трансплантата
- Рецидивы

Острая РТПХ



Факторы риска РТПХ

- **Со стороны донора**
- - HLA- различия
- Расхождение по полу (Ж- М)
- Возраст >35
- Аллоиммунизация
- Источник СК (ГСКК>КМ>ПК)
- Аллореактивность НК-клеток

- **Со стороны реципиента**
- Возраст >35
- Режим кондиционирования
- ЦМВ, инфекции

НЕРОДСТВЕННЫЙ ДОНОР



Острая РТПХ

Кожа

Печень

Кишечник

1	Сыпь <25%	34,2-51,3 мкмоль/л	>500 мл/сут
2	25-50%	51,3-102 мкмоль/л	>1000 мл/сут
3	>50%	102-256 мкмоль/л	>1500 мл/сут
4	100%+буллы	>256 мкмоль/л	+Боль
I	1-2	-	-
II	3	1	1
III	-	2-3	2-4
IV	4	4	-

HSCT - Minimum Essential Data - A

First report - 100 days after HSCT

AFTER HSCT

GvHD prophylaxis or preventive treatment (*Allografts only*)

No Yes

If yes: Drugs (Immunosuppressive chemo)

ALG, ALS, ATG, ATS (*given after day 0*)

Anti CD25 (*MoAB in vivo*)

Campath (*MoAB in vivo; can be "in the bag"*)

Corticosteroids

Cyclosporine

Cyclophosphamide (*given after day 0*)

Etanercept (*MoAB in vivo*)

FK 506 (Tacrolimus, Prograf)

Infliximab (*MoAB in vivo*)

Methotrexate

Mycophenolate (MMF)

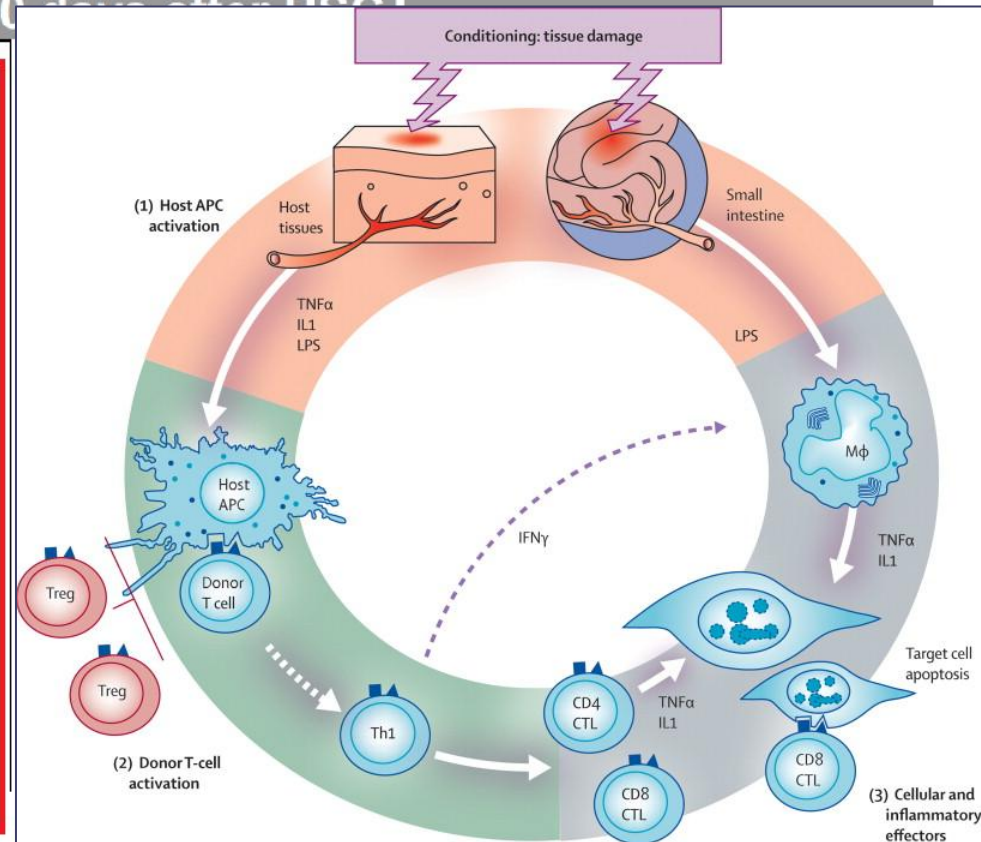
Sirolimus

Other monoclonal antibody (*in vivo*),
specify

Other agent (*in vivo*), specify

Extracorporeal photopheresis (ECP)

Other, specify





Эксфузия костного мозга







- Вопросы ?

Основные показания к трансплантации аутологичных стволовых клеток

- Множественная миелома
- Первичный амилоидоз
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Лимфома из клеток мантийной зоны
- Фолликулярная лимфома (II ремиссия)
- Лимфогранулематоз (рецидив, отвечающий на ПХТ, CR2)
- **T-ОЛЛ (протокол ОЛЛ-2009)**

Показания к трансплантации аллогенного костного мозга при острых миелоидных лейкозах

- **ОМЛ – взрослые (кроме М3)**
- 1. Группа высокого риска
- 2. «Вторичный» лейкоз
- 3. Неудача в индукции (ремиссия после 2-го и далее курса ПХТ)
- 4. CR1 группа промежуточного или плохого прогноза (цитогенетика, молекулярное исследование)
- 5. CR2 и более... (в. т.ч. при ОПЛ (М3))

Показания к трансплантации аллогенного костного мозга

- **ОЛЛ – взрослые:**
 - 1. CR1 высокий риск
 - 2. BCR-ABL t(9;22)
 - 3. MLL (11q23)
 - 4. Гиперлейкоцитоз (>30,000 для В клеточного , >100,000 для Т-клеточного лейкоза)
 - 5. Неудача в индукции
 - 6. CR2 и далее
- **МДС**
 - INT-1, INT-2, или высокий риск по IPSS

Показания к трансплантации аллогенного костного мозга

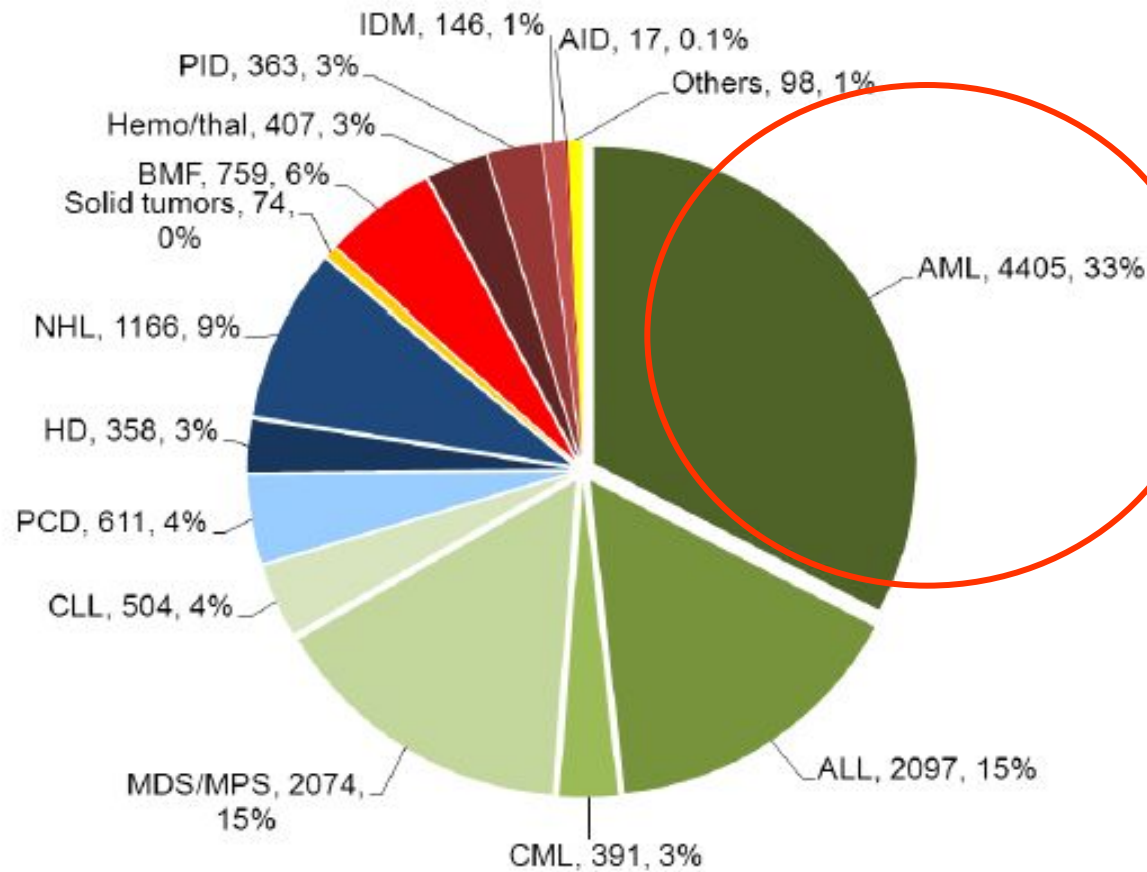
- **ХМЛ**
- 1. Неудача лечения ингибиторами тирозинкиназ особенно у пациентов из группы высокого риска
- 2. Резистентность (мутация T315I)
- 3. Фаза акселерации
- 4. II хроническая фаза

- Первичный миелофиброз

- Хронический лимфолейкоз

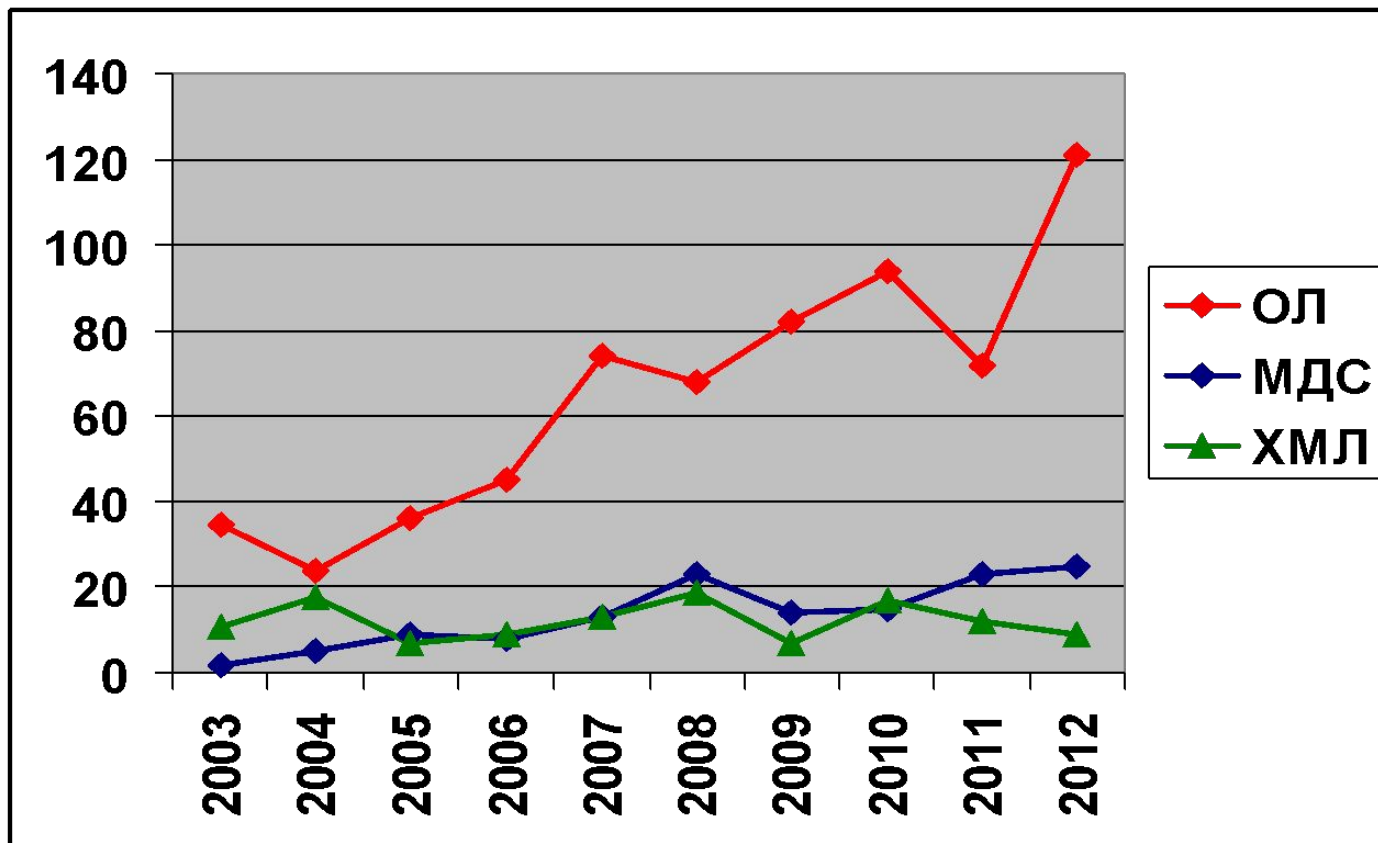
- Апластическая анемия
- ПНГ (при наличии HLA-идентичного сиблинга)

Аллогенная ТСКК в Европе в 2011 году



Острые
 миелоидные
 лейкозы –
 основное
 показание

Российский Межрегиональный регистр 2003-2012: Аллогенные трансплантации



Менделеева Л.
П.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток при ОЛ

Трансплантация костного мозга при острых миелоидных лейкозах

- **ОМЛ – взрослые (кроме М3)**
- 1. Группа высокого риска
- 2. «Вторичный» лейкоз
- 3. Неудача в индукции (ремиссия после 2-го и далее курса ПХТ)
- 4. CR1 группа промежуточного или плохого прогноза (цитогенетика, молекулярное исследование)
- 5. CR2 и более...(в. т.ч. при ОПЛ (М3))

Классификация РИСКОВ

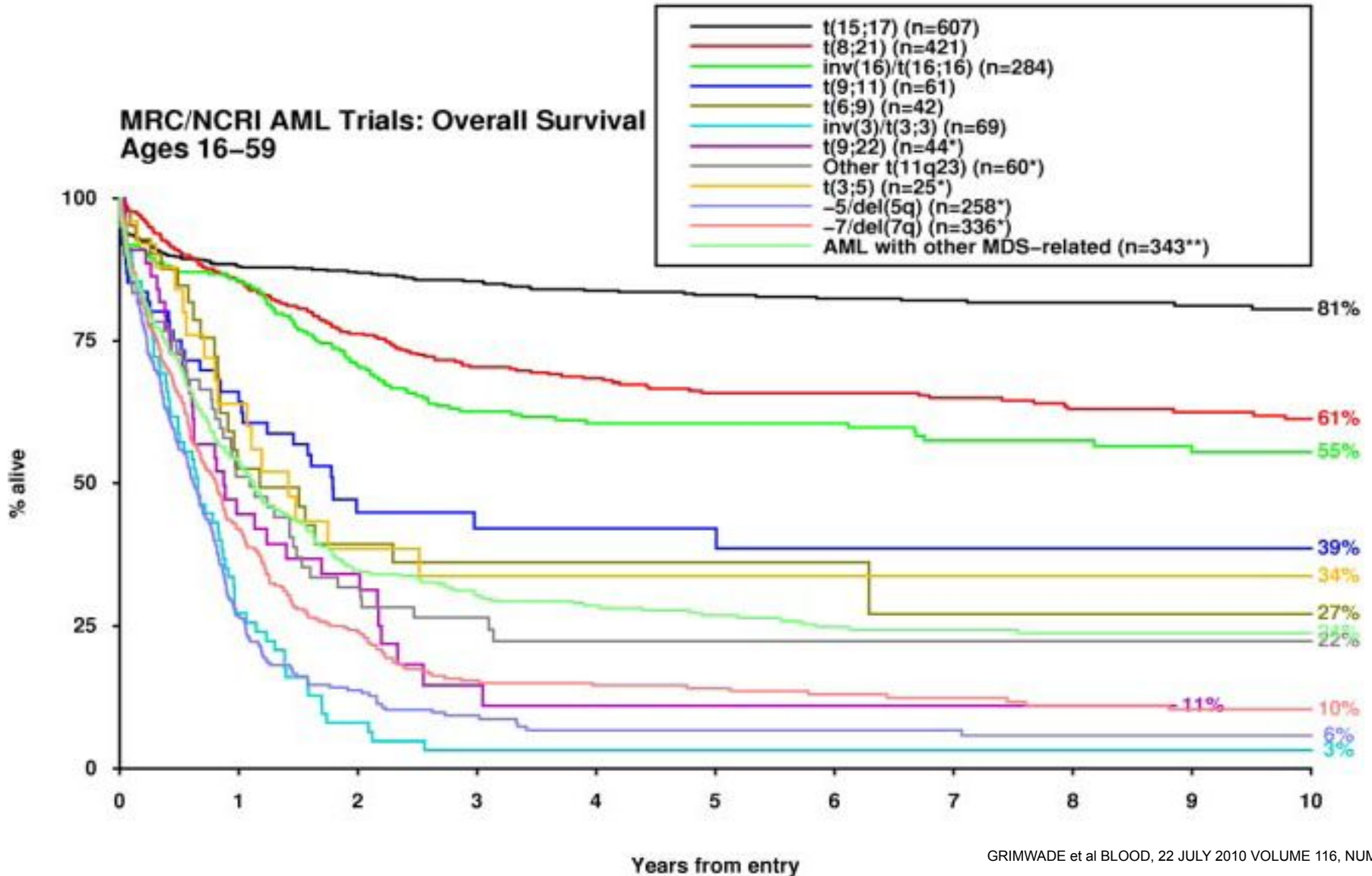
(клинико-лабораторные параметры, химиочувствительность, молекулярно-генетические маркеры)

Цитогенетические	Молекулярные маркеры	Клинические факторы
Благоприятные прогностические факторы		
t(8;21) inv(16)/t(16;16) t(15;17)	Mutated CEBPA (double) Mutated NPM1 (without FLT3-ITD mutation)	МРБ негативность
Неблагоприятные прогностические факторы		
inv(3)/t(3;3) t(9;22) t(9;11) t(6;9) -5 or del(5q) -7 abn(17p) Complex karyotype Monosomal karyotype	Enhanced Evi-1 expression MLL rearrangements FLT3-ITD mutation DNMT3A mutation BAALC expression ERG expression MN1 expression WT1 polymorphism BCR-ABL-positive	Старший возраст Лейкоцитоз Экстрamedуллярные очаги Нет ПР после 1 курса Персистенция МРБ СД34+ бластные клетки Вторичный ОМЛ

The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission:
an integrated-risk adapted approach

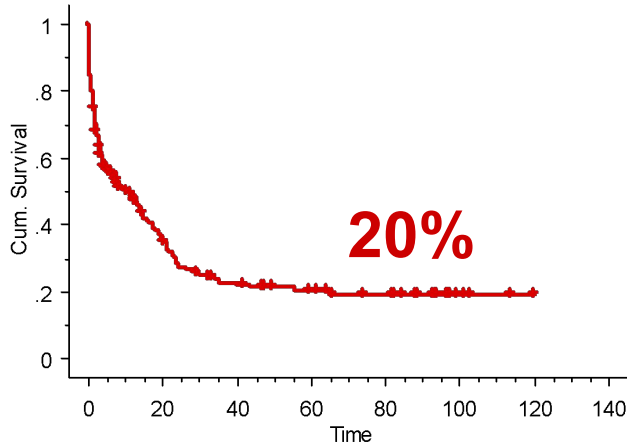
Cornelissen et al., Nat Rev Clin Oncol. 2012 Oct;9(10):579-90.

Эффективность лечения ОМЛ в зависимости от цитогенетических аномалий

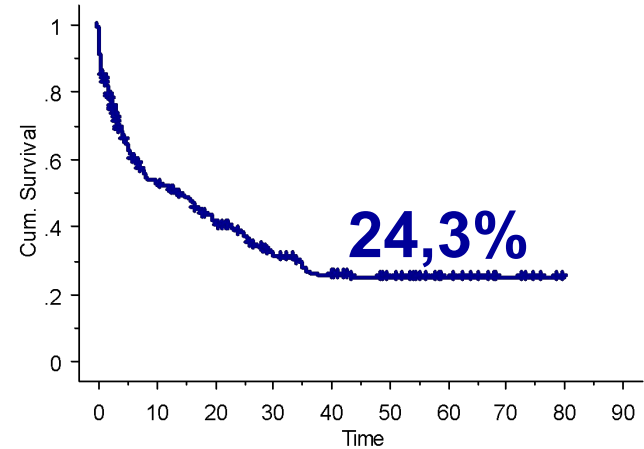


Общая выживаемость больных ОМЛ по итогам 4-х многоцентровых исследований (реализация ТКМ ~2%)

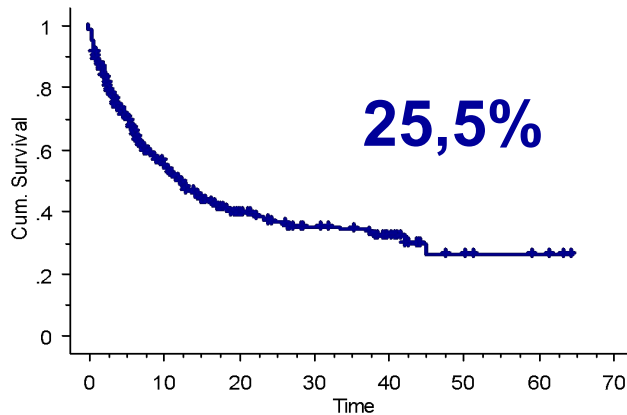
ОМЛ-92



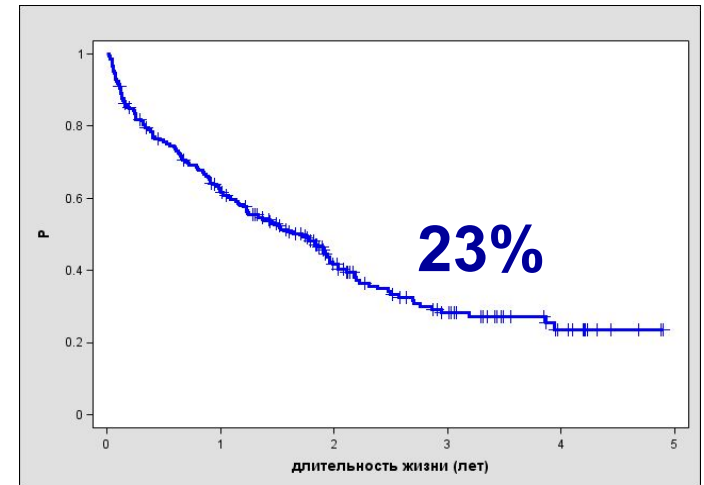
ОМЛ-95



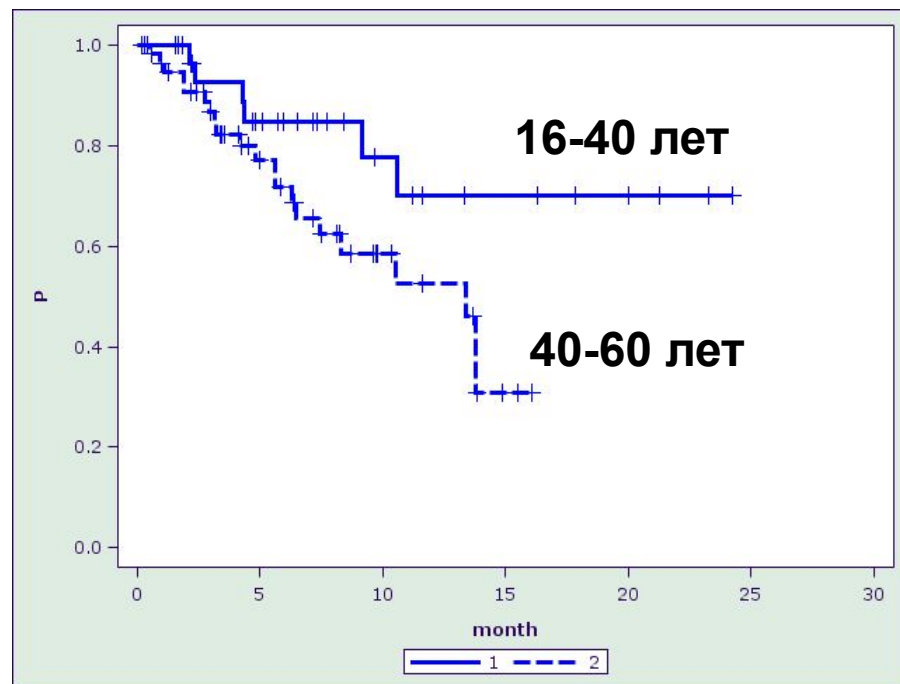
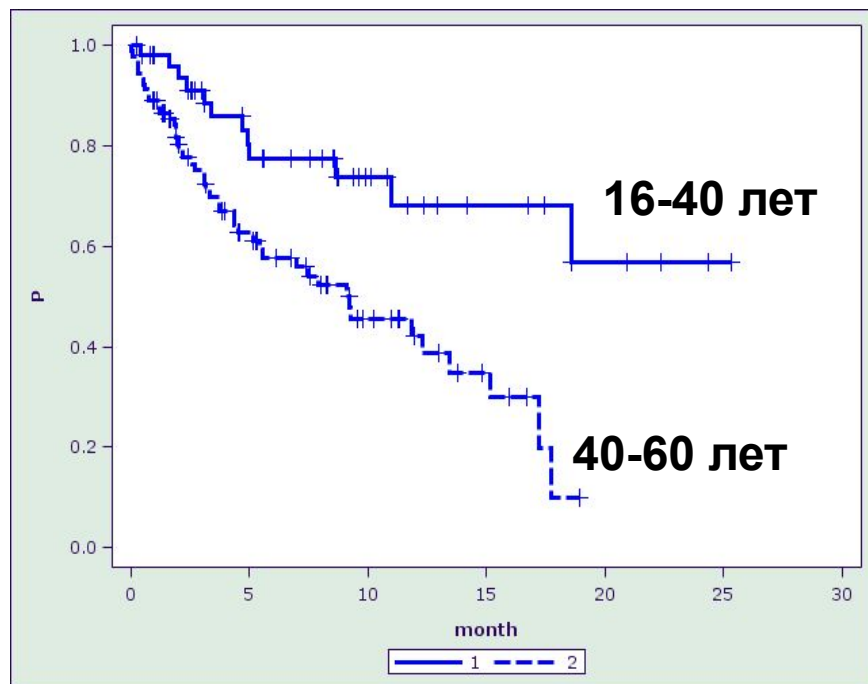
ОМЛ-01



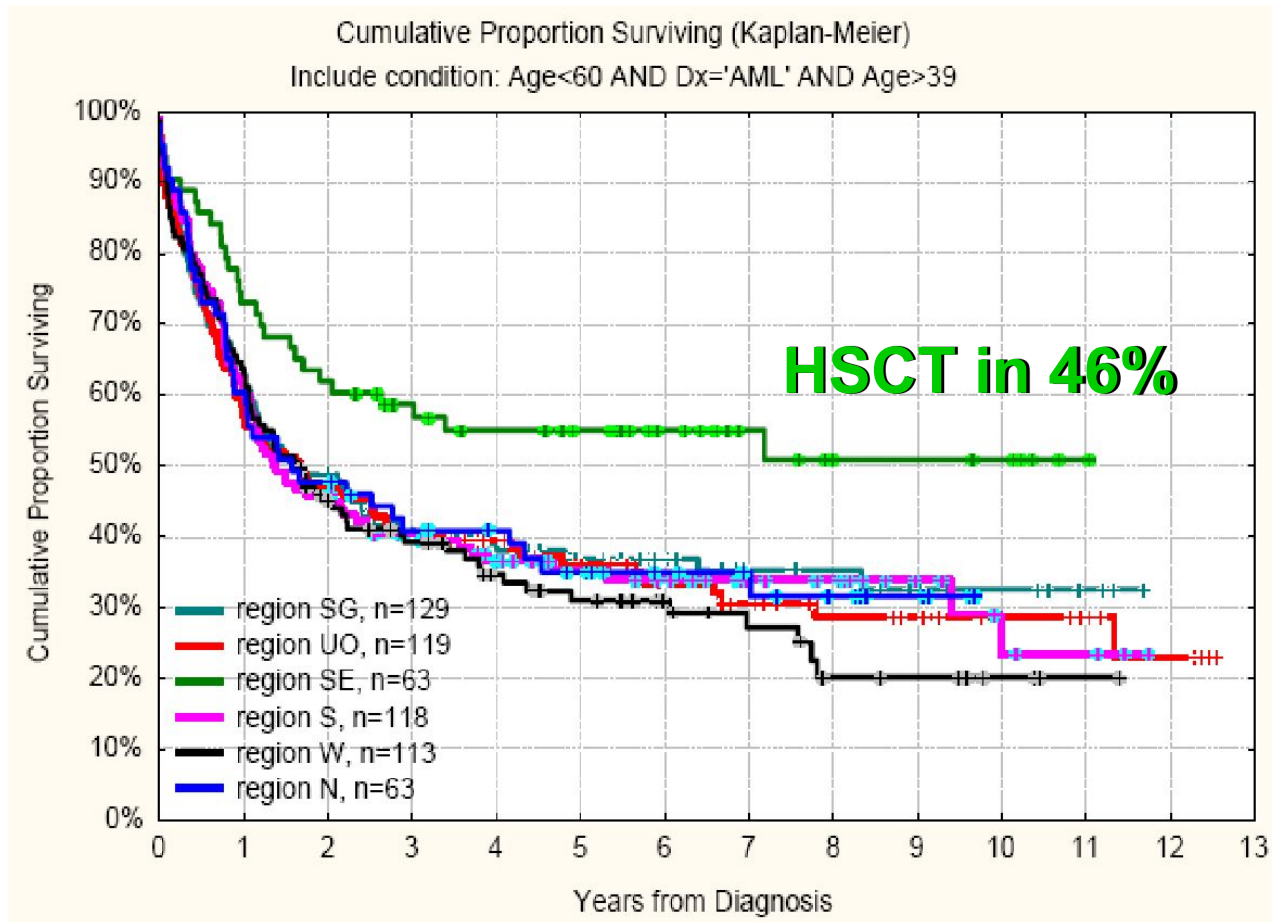
ОМЛ-06



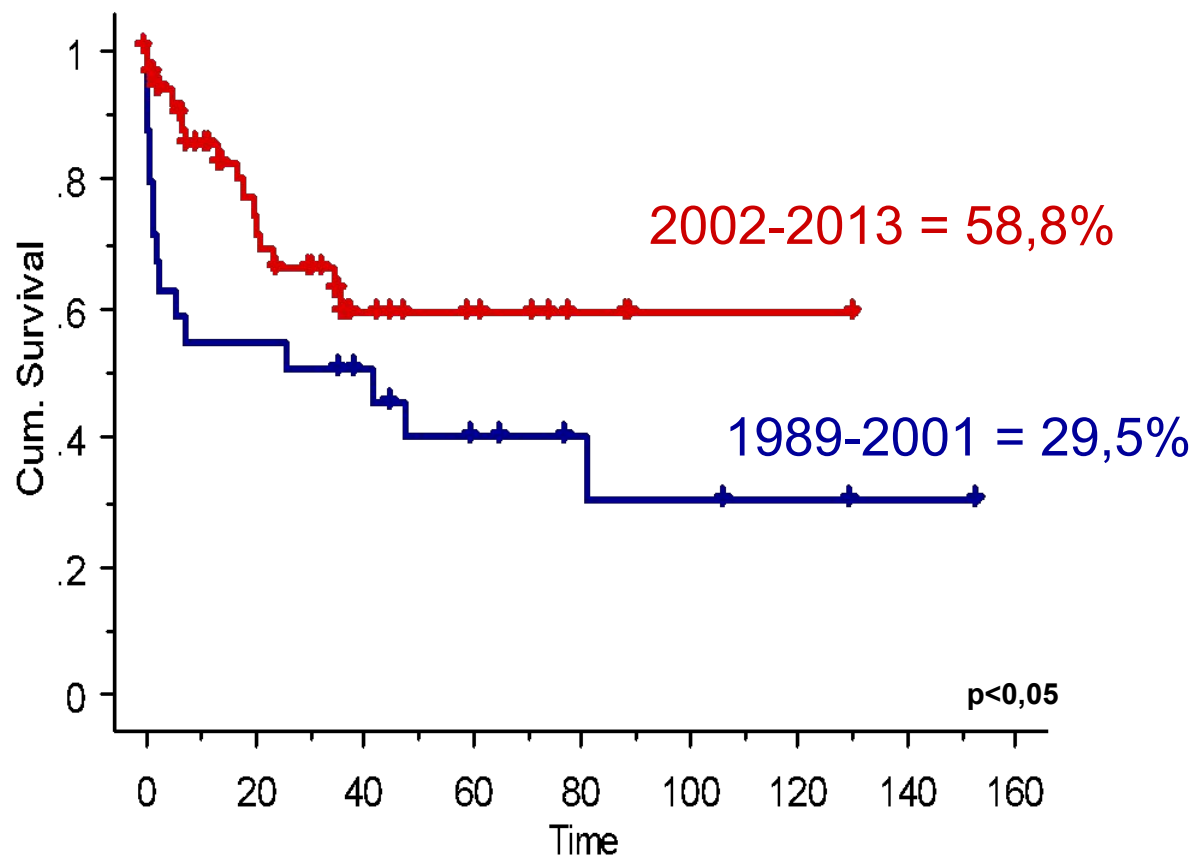
Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста (\leq 40 лет)



НО... по данным популяционного исследования в Швеции общая выживаемость больных ОМЛ (возраст 40-60 лет) была в два раза выше в том регионе, где доля трансплантированных больных была также в два раза выше (регион SE в сравнении с остальными, $p=0.005$).



Долгосрочная выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами после аллогенной ТКМ в ГНЦ (1989-2013)



Межрегиональный трансплантационный регистр РФ

(данные за 2011 год)

• Трансплантация	Всего	ОМЛ
▫ Аллогенная	166	48 (28,9%)
▫ Аутологичная	234	46 (19,6%)

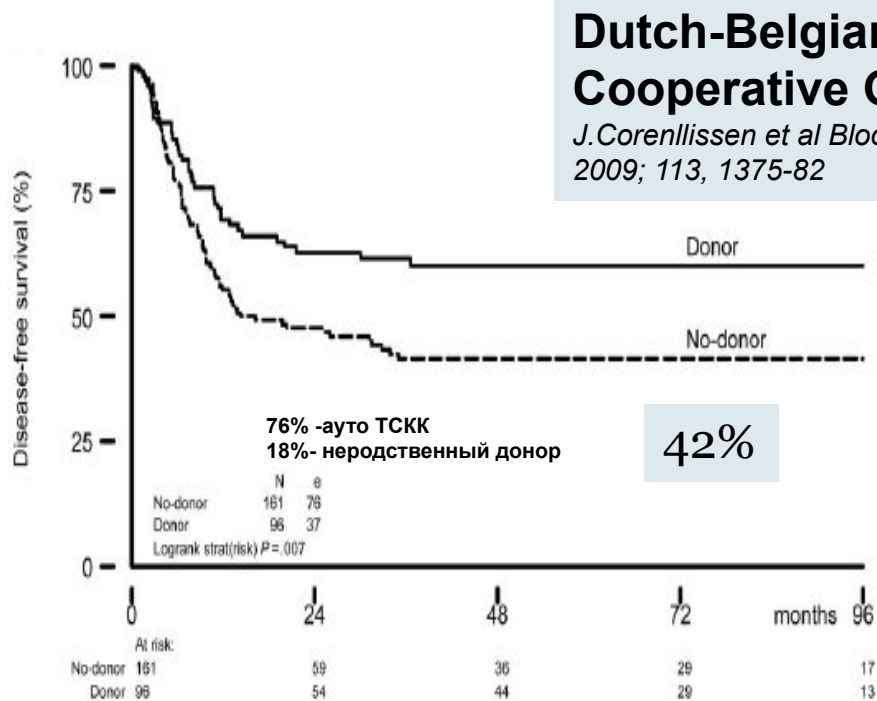
При заболеваемости в России - 1500 новых случаев в год - аллогенная ТКМ выполнена 48 больным (~3%)

должно быть минимум ~ 500!!!

Показания к трансплантации аллогенного костного мозга при острых лимфобластных лейкозах

- **ОЛЛ – взрослые:**
- 1. CR1 высокий риск
- 2. BCR-ABL t(9;22)
- 3. MLL (11q23)
- 4. Гиперлейкоцитоз (>30,000 для В-клеточного, >100,000 для Т-клеточного лейкоза)
- 5. Неудача в индукции
- 6. CR2 и далее

Значение аллогенной трансплантации у взрослых пациентов с ОЛЛ

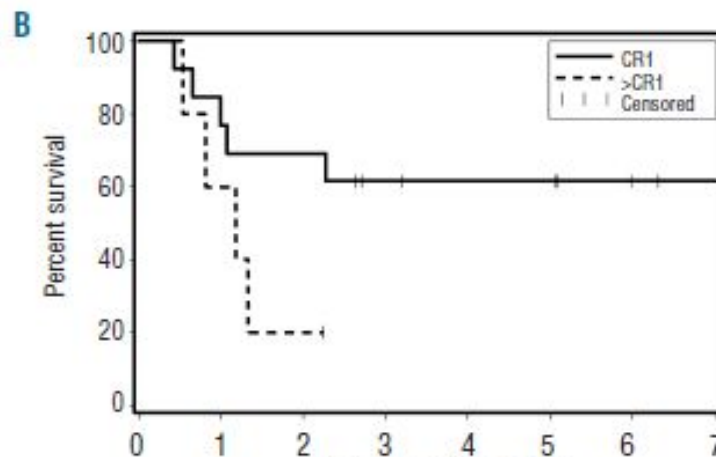
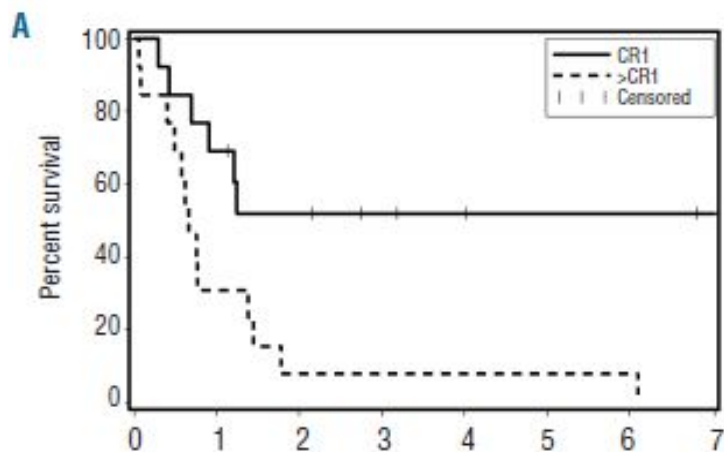


- Миелоаблативный режим кондиционирования (TBI+Bu; Bu+Cy)
- Отсутствие поддерживающей терапии

Значение аллогенной трансплантации после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности при ОЛЛ (группа высокого риска)

Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia

Ron Ram,¹ Rainer Storb,^{1,2} Brenda M. Sandmaier,^{1,2} David G. Maloney,^{1,2} Ann Woolfrey,^{1,2} Mary E. D. Flowers,^{1,2} Michael B. Maris,³ Ginna G. Laport,⁴ Thomas R. Chauncey,^{2,5} Thoralf Lange,⁶ Amelia A. Langston,⁷ Barry Storer,^{1,2} and George E. Georges^{1,2}



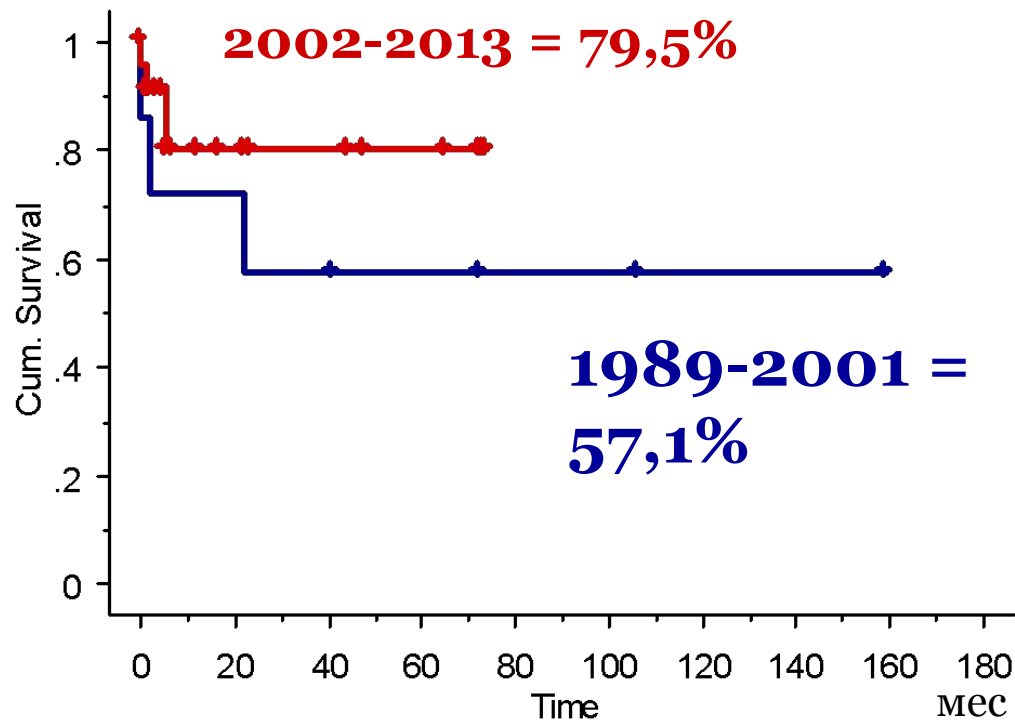
Годы после ТГСК

Общая выживаемость для пациентов ОЛЛ после аллогенной ТГСК

А - Ph- негативные ОЛЛ

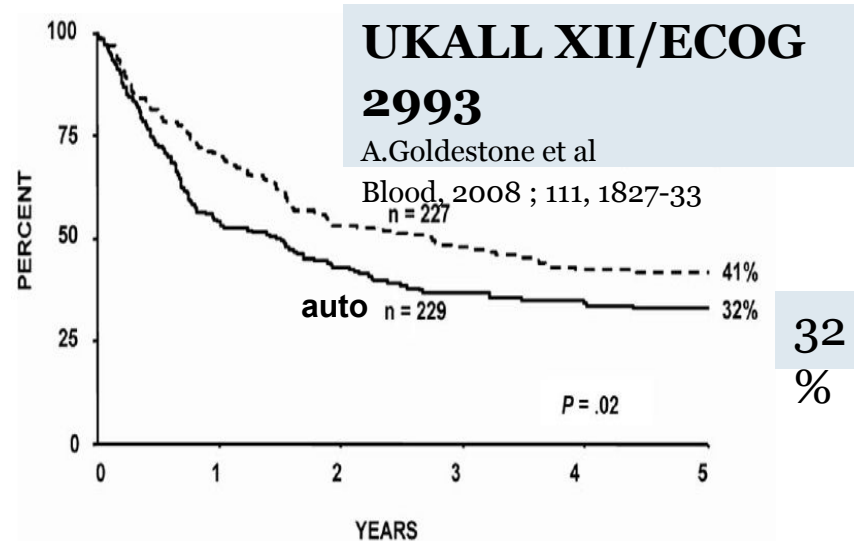
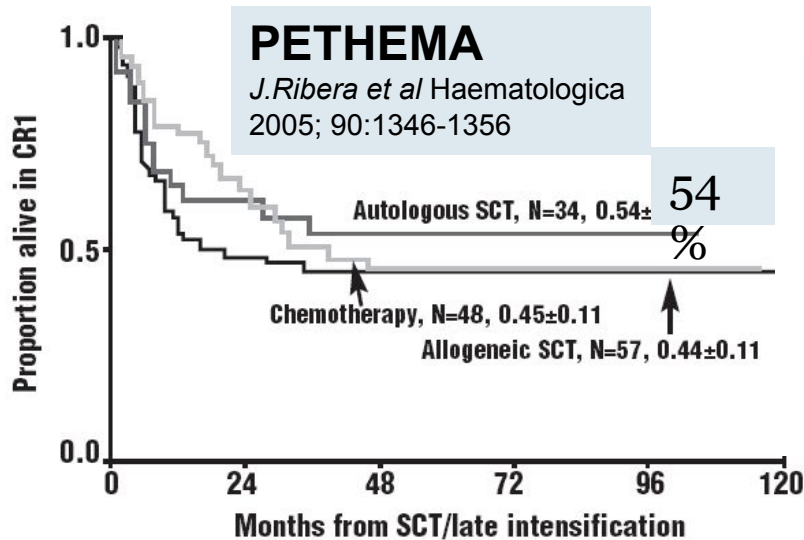
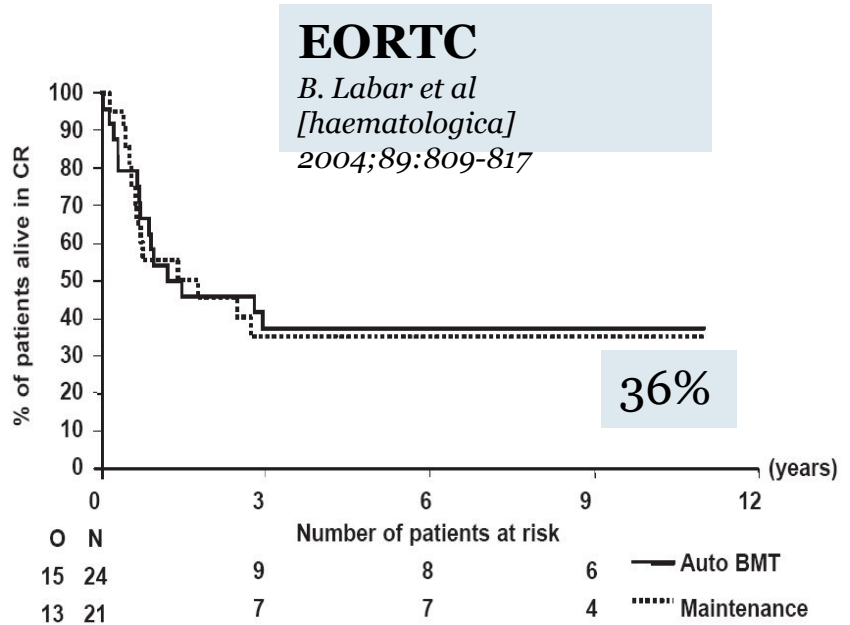
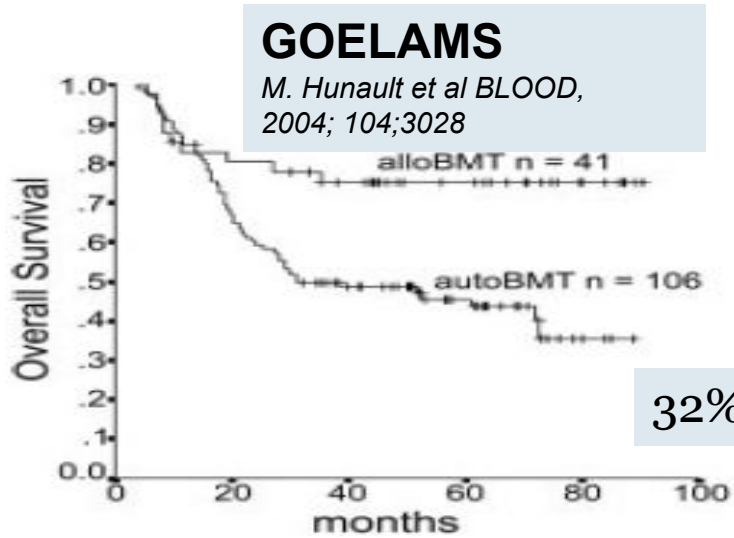
В – Ph+ ОЛЛ

Выживаемость пациентов ОЛЛ после алло-ТКМ



Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток при ОЛЛ

Значение аутологичной ТГСК при ОЛЛ у взрослых



GMALL:

Значение аутологичной ТГСК для Т-ОЛЛ

Аутологичная ТГСК

- 20% пациентов
- Общая выживаемость – **35%**

Аллогенная ТГСК

- Родственная
- Общая выживаемость - **65%**
- Ранний Т-ОЛЛ - 60%,
Тимический – 73%,
Зрелый – 69%
- Неродственная
- Общая выживаемость - **55%**
- Ранний Т-ОЛЛ - 45%,
Тимический – 73%,
Зрелый – 69%)

RALL study group protocol

ClinicalTrials.gov
NCT01193933

Январь 2009

года

Rh-негативный ОЛЛ, 15-55

лет

**Протокол
ОЛЛ-2009**

- **Т-клеточный ОЛЛ – аутологичная ТГСК**
(кондиционирование пониженной интенсивности BEAM) для всех пациентов (при отсутствии HLA - идентичного сиблинга)
- Длительное поддерживающее лечение после ауто -ТГСК

RALL study group protocol

ClinicalTrials.gov
NCT01193933

- Аллогенная ТГСК - 6 пациентов Т-ОЛЛ
Т1/Т2 – 4, ТIII/ТIV- 2
Доноры: HLA - идентичные сиблинги - 4
неродственные HLA -идентичные доноры - 2
- Рецидив – 1 пациент
- Живы в ПР - 5

- Аутологичная ТГСК – 28 пациентов Т-ОЛЛ

Характеристика больных при диагностике заболевания (группа ауто-ТГСК)

- Всего - 28 пациентов (13 м/15ж)
- Возраст 17 – 43 (медиана 26 л)
- Иммунологический вариант Т-ОЛЛ
 - ранний - 12 (43%)
 - тимический – 13 (46%)
 - зрелый – 3 (11%)

Индукционная терапия в ГНЦ - 18 больных

Высокая группа риска - 20 (72%)

Массивное поражение средостения -16 (57%)

АУТО-ТГСК

- Время от достижения ремиссии до ауто -ТГСК – 6,2 мес (2,2 - 10)
- Время от заготовки трансплантата до ауто -ТГСК - 2 мес
- Неэффективная мобилизация – 4 пациента (15%)
- Источник трансплантата СКК – 24
СКК + костный мозг - 2
костный мозг - 2

Оптимальное время мобилизации СКК после проведения консолидации III

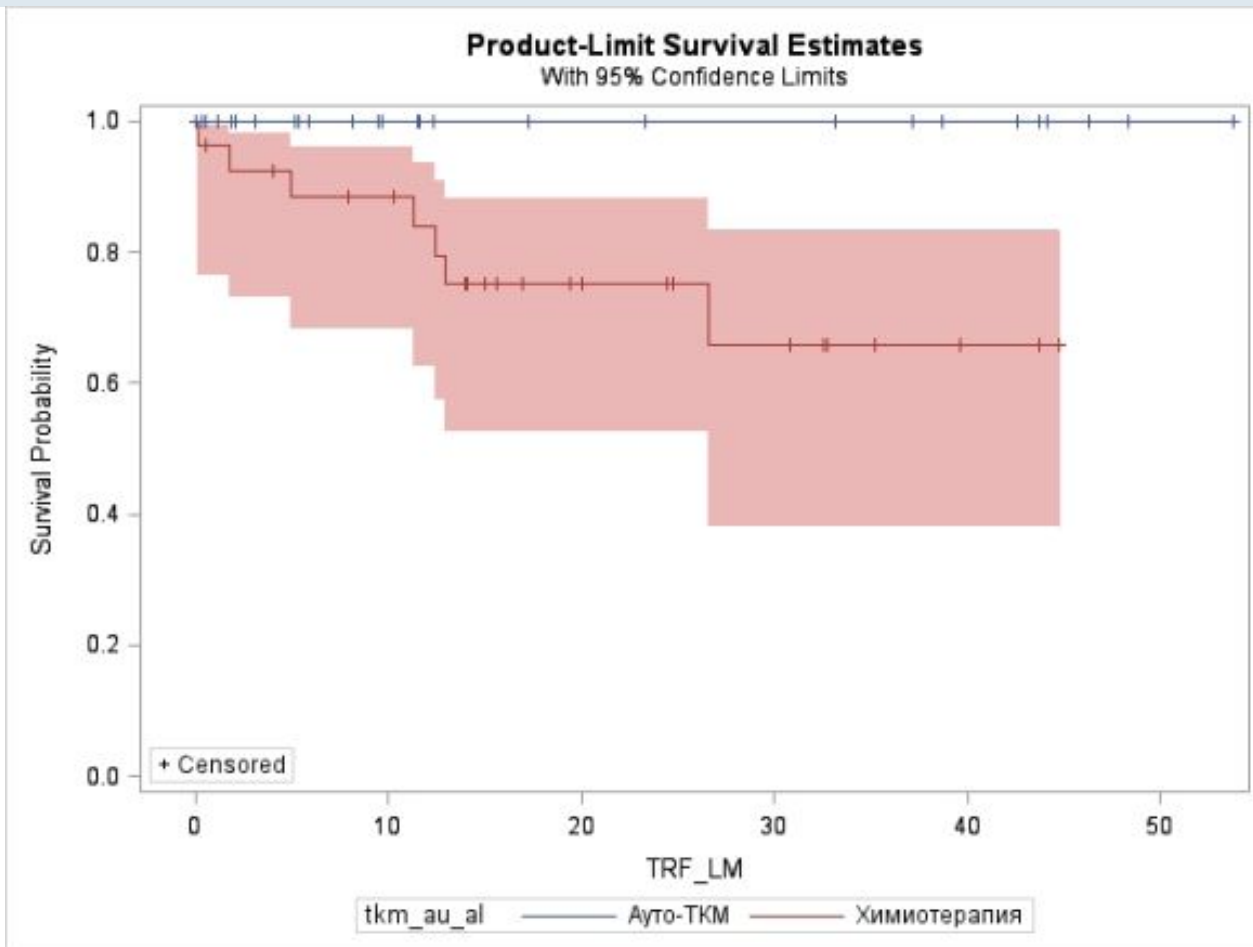
АУТО- ТГСК

- Длительность агранулоцитоза медиана
11 дней (5-21)
- Восстановление показателей
 - Лейкоциты ($>1 \cdot 10^9/l$) **+11 день (8-17)**
 - Тромбоциты ($>30 \cdot 10^9/l$) **+12 день (8-22)**
($>100 \cdot 10^9/l$) **+20 день (9-280)**
- Инфекционные осложнения - 24 пациента
85%
- Грам+/Грам- сепсис - 6 больных - **21,4%**

Результаты АУТО-ТГСК

- Начало поддерживающей терапии после ауто-ТГСК - **1,5 мес** (1 - 2)
- Медиана наблюдения после ауто-ТГСК **20,5 мес** (1,5 - 64)
- **28 (100%) пациентов живы в полной ремиссии заболевания**

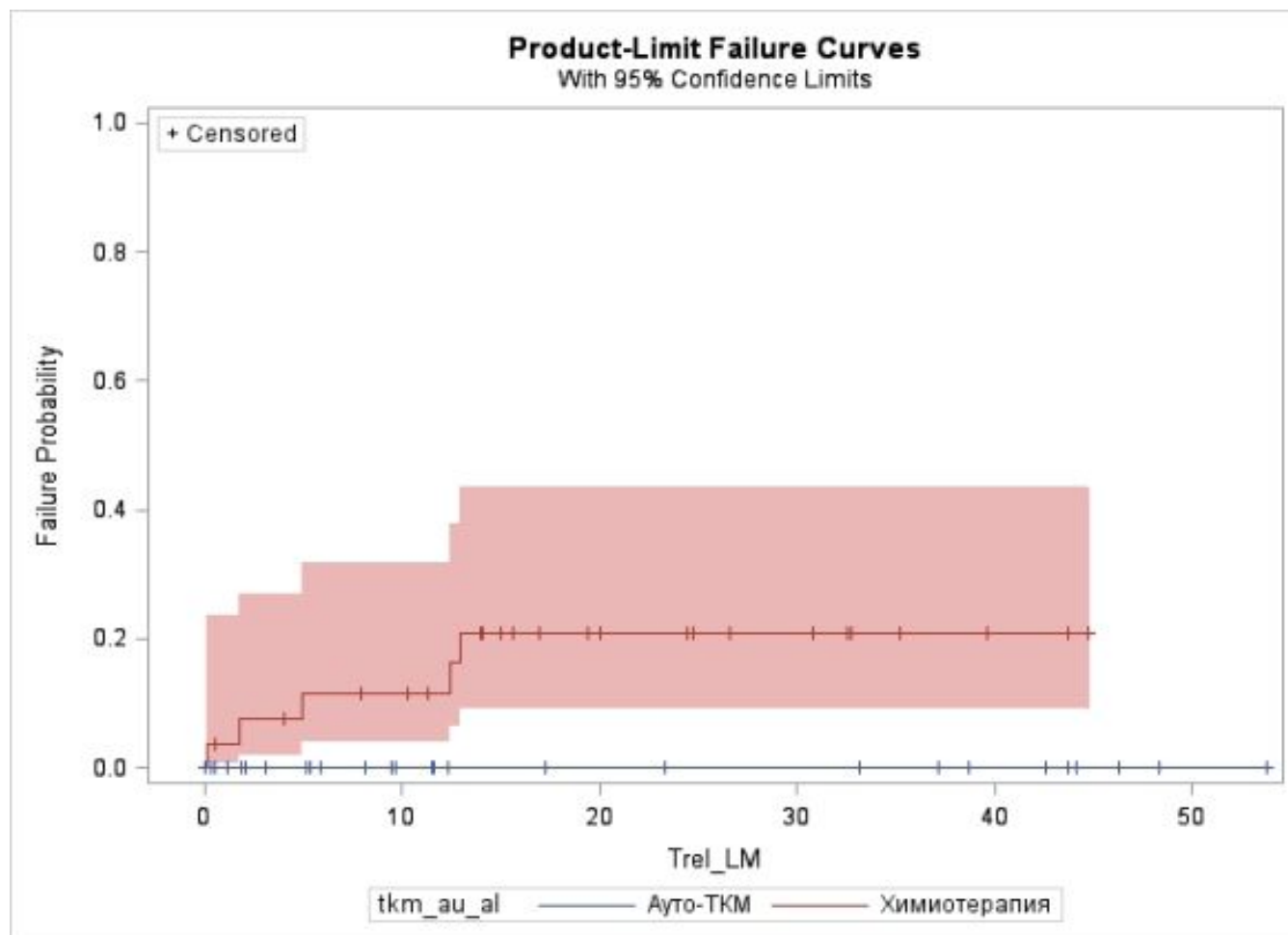
Выживаемость без признаков прогрессии: ауто-ТГСК vs ПХТ



Ауто-ТГСК

ПХТ

Вероятность рецидива ОЛЛ: ауто-ТГСК vs ПХТ



ПХТ

Ауто-ТГСК

- Трансплантация гемопоэтических клеток- этап терапии многих онкогематологических заболеваний
- Трансплантация аутологичного и аллогенного костного мозга является эффективным методом терапии ОЛ
- При выборе тактики лечения и отборе пациента на ТКМ необходимо учитывать факторы прогноза заболевания

Благодарю за внимание