
Аллогенные трансплантации стимулированного костного мозга

К.Н. Мелкова

РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН

Москва

2009

Применение различных источников ГСК для трансплантации (Европа)

- Ежегодно – порядка 25000 трансплантаций
- Около 600 трансплантационных центров (средняя мощность 40 трансплантаций в год)
- Порядка 15 тыс. аутологичных
 - **КМ – порядка 2%**
- Порядка 9 тыс. аллогенных
 - Половина – идентичные сиблинги
 - 41% - неродственные
 - **КМ – более 20%**
- Показания к аллогенной ТГСК
 - Наиболее часто (50%) – острые лейкозы
 - Другие гемобластозы (37%)
 - Заболевания неопухолевой этиологии (порядка 12%)
 - Солидные опухоли – менее 1%

Роль источника ГСК для аллогенной трансплантации

- Темпы и стабильность восстановления гемопоэза
 - Моноциты
 - Т- и В-лимфоциты
 - НК-клетки
 - Дендритные клетки
- Влияние на
 - Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)
 - Реакция «трансплантат против опухоли»
 - Полнота донорского химеризма
 - Эффективность борьбы с инфекцией
- Содержание CD34+ в разных источниках схожее
 - 0.6-1% мононуклеаров
- Объем материала разный
 - КМ 1-1.5л
 - СКПК 10-20 л
 - ПК 0.1 л

Характеристика источников ГСК

- | Количество клеток /кг,
медиана | ЯСК | CD34+ | T-клетки |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ■ КМ | 2×10^8 | 2.8×10^6 | 2.2×10^7 |
| □ Необходимость анестезии | | | |
| □ Ограниченное количество ГСК | | | |
| ■ СКПК | 9×10^8 | 7×10^6 | 27×10^7 |
| □ Заготовка легче | | | |
| □ Не требует анестезии | | | |
| □ Г-КСФ | | | |
| □ Большое количество клеток | | | |
| ■ ПК | 0.3×10^8 | 0.2×10^6 | 0.4×10^7 |
| □ При отсутствии HLA-идентичного донора | | | |
| □ Заготовка легко и безопасно | | | |
| □ Доступность крио-банка, низкий риск трансмиссивных болезней | | | |
| □ Допускается частичная HLA-совместимость | | | |
| □ Лимитирующий фактор – количество клеток | | | |

Выбор источника ГСК для аллогенной трансплантации

	КМ	СКПК	ПК
oРТПХ	+	<u>++</u>	<u>±</u>
xpРТПХ	+	++	+
Рецидив	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>±</u>
Химеризм	+	++	<u>±</u>
Успех лечения инфекций	+	++	<u>±</u>
Злокачественные заболевания, ранние стадии	++	+	<u>±</u>
поздние стадии	+	++	+
Неопухолевого патология	++	+	<u>±</u>
Кондиционирование редуцированной интенсивности	+	++	<u>±</u>

Риски и осложнения донорства

■ КМ

- Необходимость анестезии
- Операционная
- Послеоперационная боль (20-85%)
- Температура, кровотечение или местная инфекция (<20%)
- Абсцесс или бактериемия (1%)
- Жизнеугрожающие осложнения (риск смерти 1/10000)

■ СКПК

- Венозный доступ
- Длительность процедуры 3-6 часов
- Осложнения, требующие госпитализации, реже (<0.6%)
- Применение Г-КСФ (уровень Г-КСФ как при сепсисе 488 pg/ml и 599 pg/ml)
 - Временное увеличение селезенки (приблизительно на 10%) у большинства доноров
 - Разрыв селезенки 1/10000-1/5000
 - Кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда 2/3286)

Сравнение СКПК и КМ

- Аллогенные трансплантации
- Донор – сиблинг
- 8 рандомизированных исследований

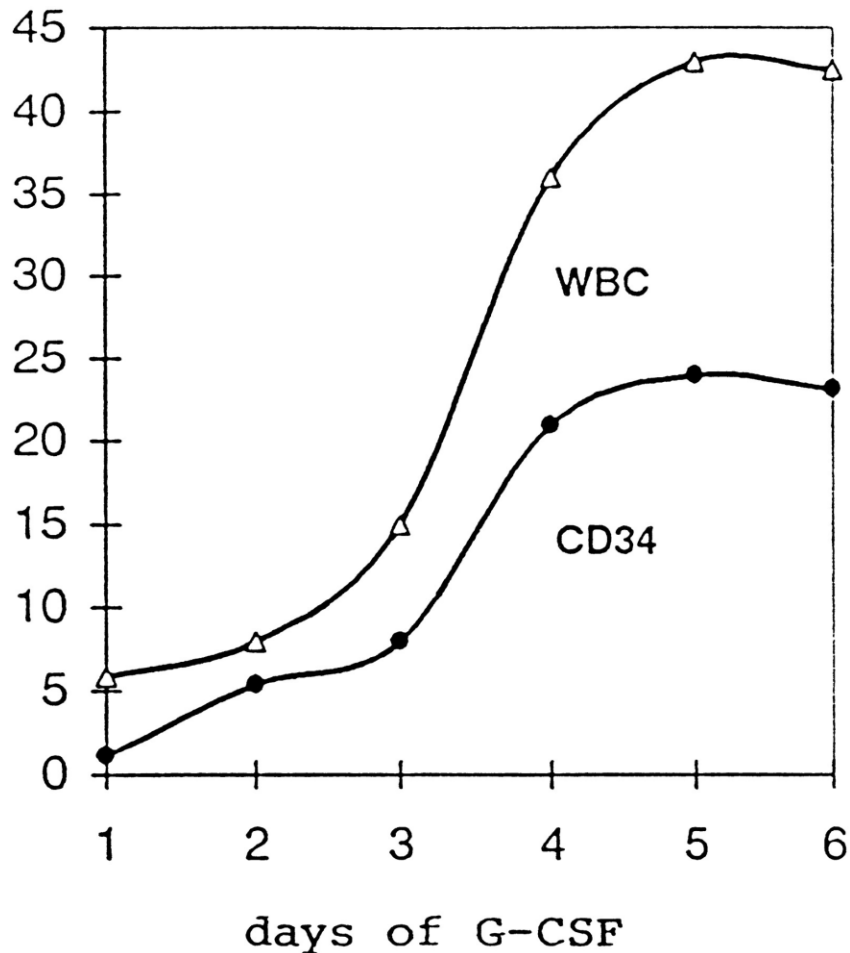
	СКПК	КМ
■ Сроки восстановления		
□ Нейтрофилы	12-16 дней	16-21 дня
□ Тромбоциты	13-15 дней	19-21 день
■ РТПХ		
□ Острая	44-64%	37-57%
□ Хроническая, в т.ч. экстенсивная	25-46%	7.5-35% ($p<0.05$)
■ Общая выживаемость		ns

*Bensingер, 2001
Blaise, 2000
Schmitz, 2003*

Стимулированный КМ – новый источник ГСК. Сочетание преимуществ?

- Сокращение сроков восстановления гемопоэза
(преимущество СКПК)
 - Снижение частоты РТПХ
(преимущество КМ)
-

Периферическая кровь при стимуляции Г-КСФ



- Режим стимуляции Г-КСФ
 - Доза 16 мкг/кг/сут.
- Медиана концентрации в периферической крови
 - Лейкоциты, × 10⁹/L
 - CD34+клетки/μL
- Пул клеток-предшественников в КМ
 - Возрастает через 2 дня применения Г-КСФ
 - Снижается через 5 дней применения Г-КСФ

Режимы стимуляции КМ

	Число дней стимуляции	Доза Г-КСФ, мкг/кг/сут.	Тип донора, Вид исследования
Isola, 1997	2	10	Алло, id-сиблинг, ретроспективное, с КМ
Couban, 2000	4	12	Алло, id-сиблинг, ретроспективное, с КМ
Ji, 2002	7	3-4	Алло, id-сиблинг, ХМЛ, рандомизированное, с КМ
Serody, 2000	4	10	Алло, id-сиблинг, проспективное, с СКПК
Morton, 2001	5	10	Алло, id-сиблинг, проспективное, с СКПК
Damiani, 1997	3	16	Ауто, лимфомы, рандомизир., с СКПК
Dahl, 2003	5	5-7	Ауто, ТТО/Су, лимфомы, с КМ и СКПК
Lemoli, 2003	3	7.5-8	Ауто, миелоабл. режимы, плохая мобил. СКПК

Характеристики стимулированного КМ

Медиана	ЯСК, x10 ⁸ /кг	CD34+, x10 ⁶ /кг	CFU-GM, x10 ⁴ /кг	CD3+, x10 ⁷ /кг и др.
Isola, 1997, КМ	4.0	9.4	96 ↑	19
Couban, 2000, КМ	5.3	2.5		
Ji, 2002, КМ	7.2 ↑	6.1 ↑	68 ↑	CD3+, ↓CD4+, ↑CD8+
Morton, 2001, СКПК	8.6 ↓	2.6 ↓		4.5 ↓
Damiani, 1997, КМ	2 ↑	0.6	2.3	
Lemoli, 2003	3.5	0.82	3.72	СКПК – неудача сбора

Рандомизированное сравнение стКМ и СКПК

Источник ГСК	стКМ	СКПК	<i>p</i>
■ ЯСК ×10 ⁸ /кг	8.6 (3.7-12.8)	10.4 (5.0-18.1)	.006
■ CD34+ ×10 ⁶ /кг	2.6 (0.8-6.3)	7.2 (1.9-19.9)	< .0001
■ CD3+ ×10 ⁷ /кг	4.5 (1.6-7.7)	40.3 (4.3-71.4)	< .0001

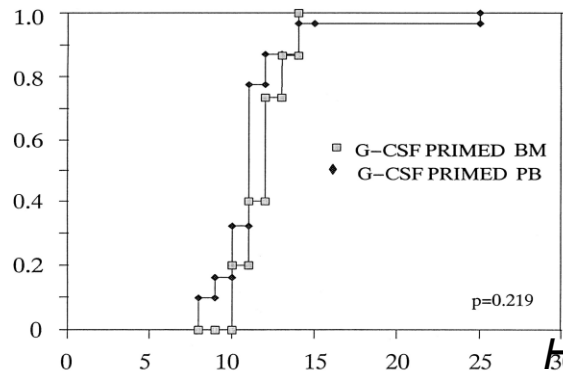
Стимулированный КМ – сочетание преимуществ?

- **Сокращение сроков восстановления гемопоэза (преимущество СКПК)**
 - **Снижение частоты РТПХ (преимущество КМ)**
-

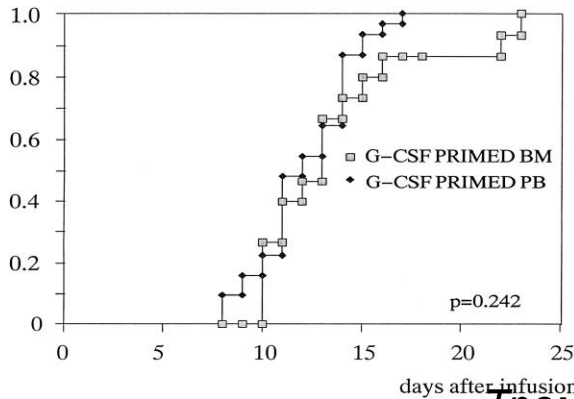
Восстановление гемопоэза (стКМ)

	Нейтро филы	Тромбоц иты	
Isola, 1997, 2 дня, 10	17	20	Раньше, чем КМ
Couban, 2000 4 дня, 12	18	22	Сходно с КМ $p=0.05$, $p=0.04$
Ji, 2002, 7 дней, 3-4	15	17.5	Раньше, чем КМ $p<0.001$
Serody, 2000, 4 дня, 10	16	16	Тромбоциты позже, чем СКПК
Morton, 2001, 5 дней, 10	16	14	Одинаково с СКПК $p<0.1$
Собств.данные, 3 дня, 10	18	18	Тромбоциты позже, чем СКПК
Damiani, 1997, 3 дня, 16	12	13	Одинаково с СКПК $p=0.219$, $p=0.242$
Dahl, 2003, 5 дней, 5-7	14	27	Нейтрофилы раньше, чем КМ Тр/ц позже, чем СКПК
Lemoli, 2003, 3 дня, 7.5-8	13 23	15 52	Значительно позже при ОЛ $p<0.00001$
Собств.данные, 3 дня, 10	13	14	Значительно позже при ОЛ

Восстановление после ауто-стКМ в зависимости от диагноза

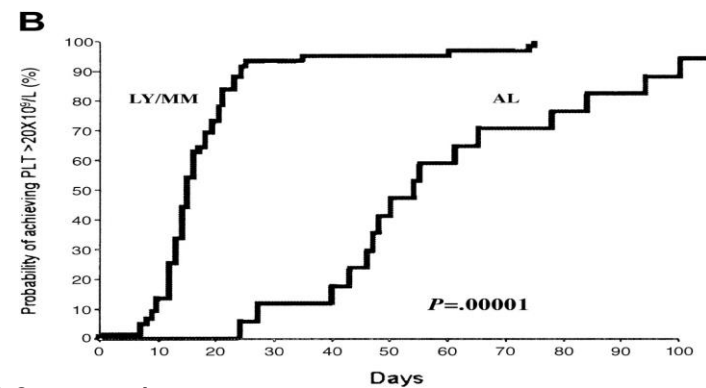
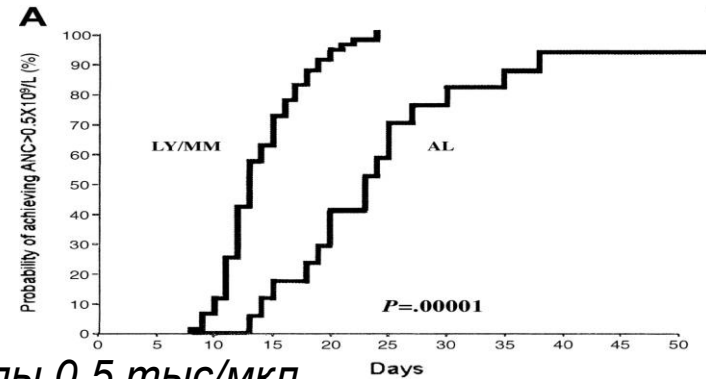


Нейтрофилы 0.5 тыс/мкл



Тромбоциты 20 тыс/мкл

Восстановление гемопоэза
у больных с лимфомами



Миелоаблативное кондиционирование
у больных с лимфомами/ММ и ОЛ

Факторы, влияющие на восстановление гемопоэза после аллогенной ТГСК

- Источник ГСК
- Иммуноопосредованное отторжение
 - резидуальные Т-лимфоциты реципиента или
 - сенсibilизация реципиента к минорным антигенам гистосовместимости донора
- РТПХ
- Вирусные инфекции
 - Поражающие строму КМ (ЦМВ, HHV-6)
 - Поражающие гемопоэтические предшественники (парвовирус В19)
- Грибковые инфекции
- Рецидив лейкоза
- Персистенция и экспансия гемопоэза реципиента
 - немиелоаблативные трансплантации
 - гемоглобинопатии
- Препараты с миелотоксическим действием (ганцикловир, бисептол, микофенолат и др.)
- Другие причины (дефекты микроокружения, гемофагоцитарный синдром и т.д.)

Примеры восстановления гемопоэза

- Донор – HLA-id родственный
- Источник ГСК – стимулированный КМ
- Режим кондиционирования – миелоаблативный
- Режим профилактики – 2-х препаратная схема
- Факторы влияния на восстановление гемопоэза
 - оРТПХ II-IV
 - ЦМВ
 - Ганцикловир
 - Рецидив лейкоза

■ Больные	Б	К	С
□ Пол	жен	муж	муж
□ Возраст	47	23	48
□ Диагноз	ХМЛ	аНХЛ	ОМЛ
□ Фаза болезни	1хф	прогр.	1рм
■ ТКМ			
□ ЯСК, 10 ⁸ /кг	4.76	3.17	2.86
□ Химеризм	Д 29	Д 31	Д 28
□ ЦМВ	-	-	Д 56
□ Ганцикловир	-	-	+
■ оРТПХ	I- II	II	III
□ Начало	Д 28	Д 39	Д 14
■ Восстановление			
□ Нейтрофилы	18	22	19
□ Тромбоциты	18	62	21
■ Трансфузии (до Д+30)			
□ Э/ц	2	5	3
□ Тр/ц	5	9	11

Рандомизированное сравнение стКМ и СКПК (восстановление гемопоэза)

- Нейтрофилы медиана ($p < 0.1$)
 - стКМ 16 (12-23 дней)
 - СКПК 14 (10-23 дней)
 - Исключены 2 чел. – по 1 из каждой группы
(смерть до Д+28 до восстановления нейтрофилов)

- Тромбоциты медиана ($p < 0.1$)
 - стКМ 14 (9-22 дней)
 - СКПК 12 (8-25 дней)
 - Исключены 3 чел. – стКМ 2 и СКПК 1
(смерть до Д+28 до восстановления тромбоцитов)

- Гемотрансфузии (Д«0»–Д+30) медиана ($p < 0.3$)
 - Эритроциты стКМ 3 (0-15) против СКПК 3 (0-32)
 - Тромбоциты стКМ 5 (2-22) против СКПК 3 (1-47)

Стимулированный КМ – сочетание преимуществ?

- Сокращение сроков восстановления гемопоэза (преимущество СКПК)
 - Восстановление схоже с СКПК
 - **Снижение частоты РТПХ (преимущество КМ)**
-

Факторы риска развития острой РТПХ

- Частота оРТПХ II-IV 40%
 - 10-80% в зависимости от факторов риска

- Факторы риска
 - Донор
 - HLA-совместимость донора и реципиента
 - Пол донора и реципиента (жен → муж)
 - Иммунизация (беременности, гемотрансфузии)
 - Источник ГСК (СКПК > КМ > ПК)
 - Реципиент
 - Возраст
 - Режим кондиционирования
 - Режим профилактики РТПХ

Факторы риска развития хронической РТПХ

- Предшествующие оРТПХ
 - Старший возраст реципиента
 - Неполная HLA-совместимость
 - Пол донора и реципиента (жен → муж)
 - Источник ГСК (СКПК)
 - Переливание лимфоцитов донора
- Дополнительные факторы
 - Большое кол-во CD34+клеток при СКПК
 - Малые дозы CD34+клеток при КМ
 - Быстрое достижение полного химеризма
 - ЦМВ-серопозитивность или реактивация
 - Диагноз ХМЛ или АА
 - Режим профилактики РТПХ с ГК
 - Низкая частота при ПК

Примеры: индивидуальный риск РТПХ

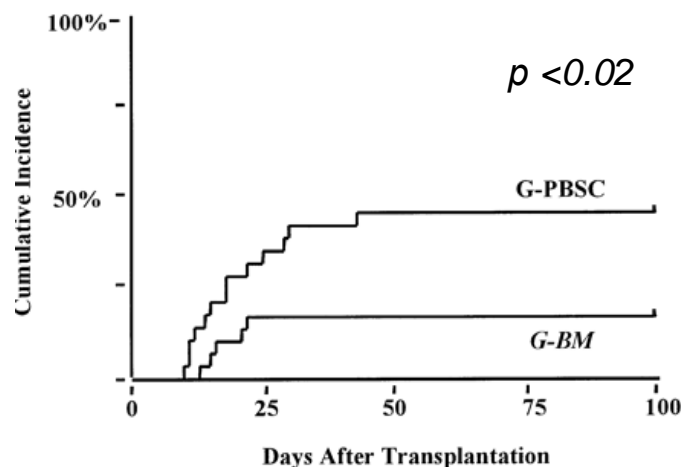
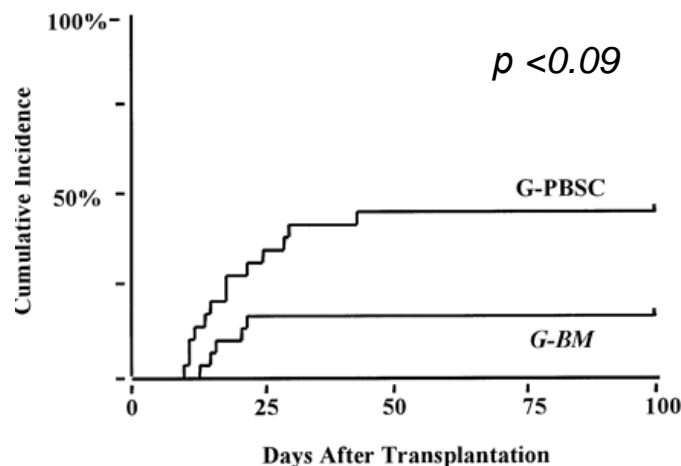
- Донор – HLA-id родственный
- Источник ГСК – стимулированный КМ
- Режим профилактики – 2-х препаратная схема
- Факторы риска РТПХ
 - Пол (жен → муж)
 - Старший возраст реципиента
 - Беременности донора
 - Режим кондиционирования
 - Быстрый полный химеризм
 - ЦМВ
 - Диагноз ХМЛ

	Б	К	С
■ Больные			
□ Пол	жен	муж	муж
□ Возраст	47	23	48
□ Диагноз	ХМЛ	аНХЛ	ОМЛ
□ Фаза болезни	1хф	прогр.	1рм
■ Донор			
□ Пол	жен	жен	муж
□ Беремен.	4	-	-
■ ТКМ			
□ ЯСК, 10 ⁸ /кг	4.76	3.17	2.86
□ Кондиц.	Вu/Cy	ТТО/Cy	Вu/Cy
□ Химеризм	Д 29	Д 31	Д 28
□ ЦМВ	-	-	+
■ oРТПХ, ст.	I- II	II	III
□ Орган	кожа	+печень	+ЖКТ
□ Начало	Д 28	Д 39	Д 14
■ хрРТПХ	+	-	++
■ Факторы o/хрРТПХ	3/3	2/2	2/3
■ Наблюдение			
□ Рецидив	-	Д 114	-
□ Исход	Д 696+	Д 141	Д 116+
□ Химера	100%	-	100%

РТПХ и СТКМ

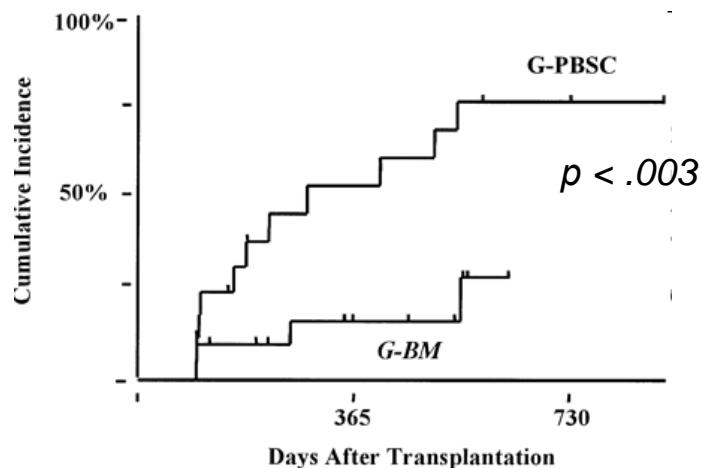
	oРТПХ II-IV	хрРТПХ	Общая выживаемость
Isola, 1997, КМ	0	-	<i>ns</i>
Ji, 2002, КМ	6.3% ↓ <i>p < 0.032</i>	24%	<i>p = 0.32</i>
Serody, 2000, СКПК	27% ↓ <i>p < 0.07</i>	37% ↓ <i>p < 0.05</i>	<i>ns</i>
Morton, 2001, СКПК	52%	22% ↓ <i>p < 0.02</i>	<i>p < 0.9</i>

Частота оРТПХ



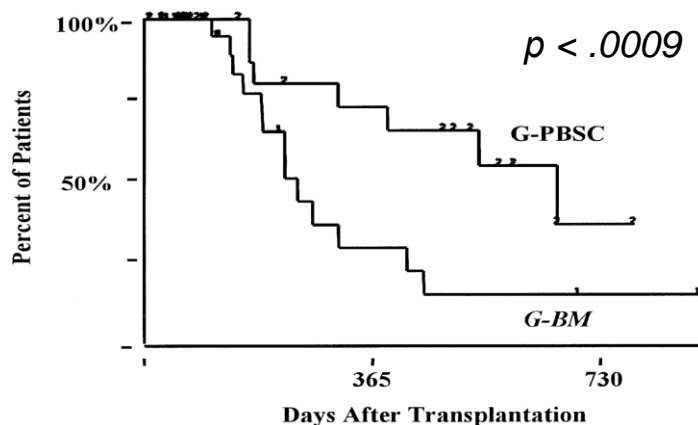
- Частота оРТПХ II-IV ($p < 0.6$)
 - стКМ 52% против СКПК 54%
 - 5 больных (стКМ 2 и СКПК 3) умерли до Д+100 без оРТПХ
- Частота оРТПХ III-IV (рис.1)
 - стКМ 22% против СКПК 43%
 - При СКПК – риск возрастал Т-кл. более $40.3 \times 10^7/\text{кг}$ ($p < 0.06$)
- Стероид-зависимая или стероид-рефрактерная оРТПХ – значительно чаще после СКПК (рис.2).
 - стКМ 18% против СКПК 47%
 - Другие факторы, ассоциированные с развитием **серьезной оРТПХ** или **стероид-рефрактерной РТПХ** – не выявлены

Частота экстенсивной хрРТПХ и иммуносупрессивная терапия



■ Частота экстенсивной хрРТПХ

- СКПК 80%
- стКМ 22%



■ Необходимость в иммуносупрессивной терапии

- СКПК 680 дней (173-890+)
- КМ 173 дня (111-913+)

Характеристика стКМ

■ Количество клеток /кг, медiana	ЯСК	CD34+	T-клетки
■ КМ			
□ EBMT,2008	2×10^8	2.8×10^6	2.2×10^7
□ Ji, 2002	2.9	2.7	
■ СКПК			
□ EBMT,2008	9×10^8	7×10^6	27×10^7
□ Morton, 2001	10.4×10^8	7.2×10^6	40.3×10^7
■ КМ, стимулированный Г-КСФ			
□ 5 дней, 10 мкг/кг	8.6×10^8	2.6×10^6	4.5×10^7
□ 4 дня, 12.1	5.3×10^8	2.5×10^6	-
□ 7 дней, 3-4	10.2	5.9	4.8

СКПК, КМ и стКМ

- Аллогенные трансплантации
- Донор – сиблинг

	СКПК	КМ	стКМ
■ Восстановление			
□ Нейтрофилы, дни	12-16	16-21	16
□ Тромбоциты, дни	13-15	19-21	14
■ РТПХ			
□ Острая	44-64%	37-57%	52%
□ Хроническая, экстенсивная	25-46%	7.5-35%	22%
■ Общая выживаемость		ns	ns

Заключение

- Основные источники ГСК при аллогенных трансплантациях
 - СКПК 70%
 - КМ 20%
- Содержание CD34+
 - СКПК $5 \times 10^6/\text{кг}$
 - КМ $3 \times 10^6/\text{кг}$
 - ПК $0.3 \times 10^6/\text{кг}$
- Выживаемость и количество CD34+
 - КМ и ПК – прямая зависимость
 - СКПК – зависимость отсутствует
- Большое кол-во CD34+ и немиелоаблативное кондиционирование
 - ↓ риск недостаточности/отторжения трансплантата
 - ↑ выживаемость
- СКПК
 - ↑ частота экстенсивной хрРТПХ
 - Преимущественно при продвинутых стадиях болезни
- Стимулированный КМ
 - Восстановление гемопоэза схоже с СКПК
 - Частота РТПХ – схоже с СКПК или меньше (как при КМ)