

# Опыт гаплоидентичной ТКМ ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»

Моторин Д.В.

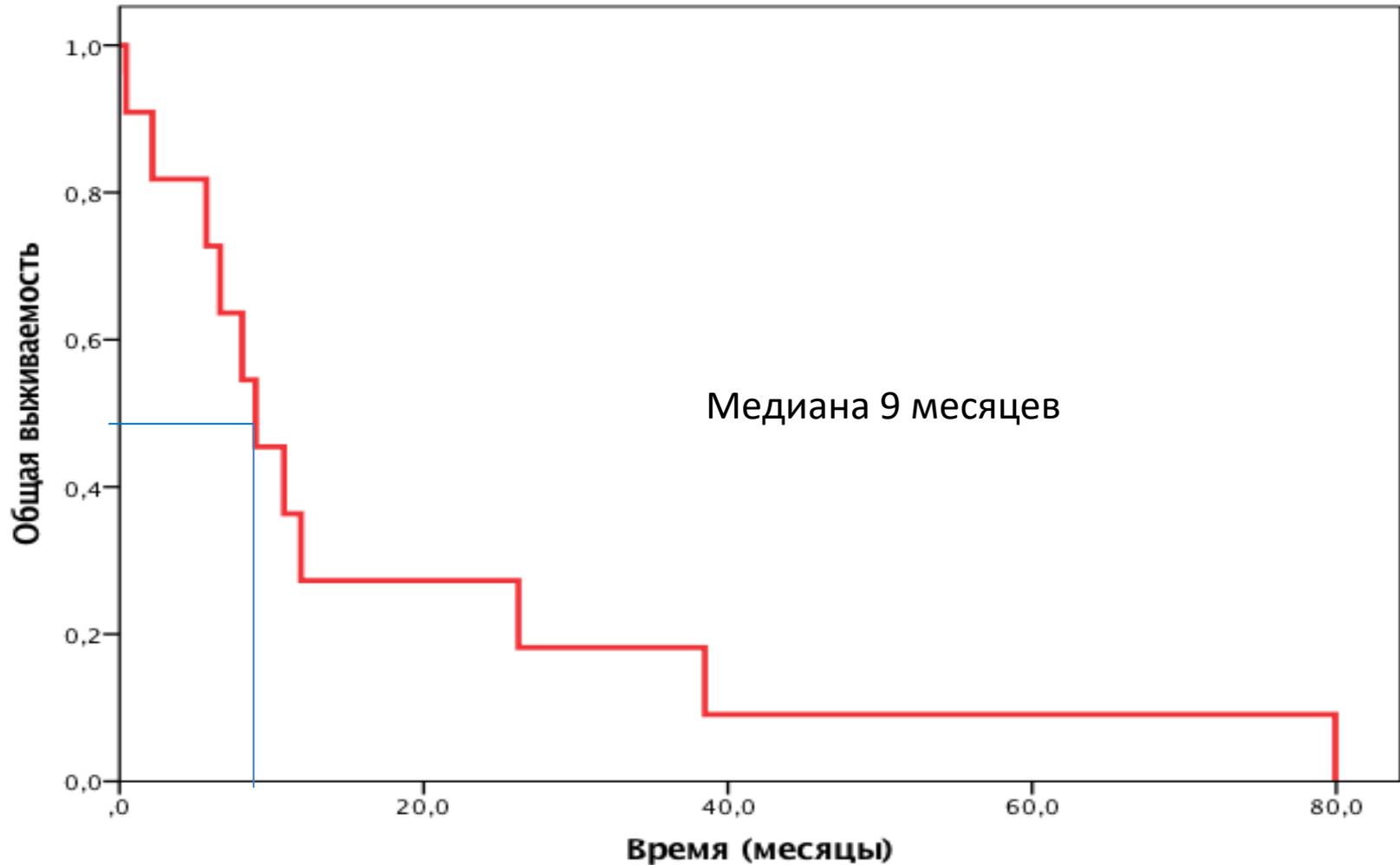
10 сентября 2018г.

г. Красноярск

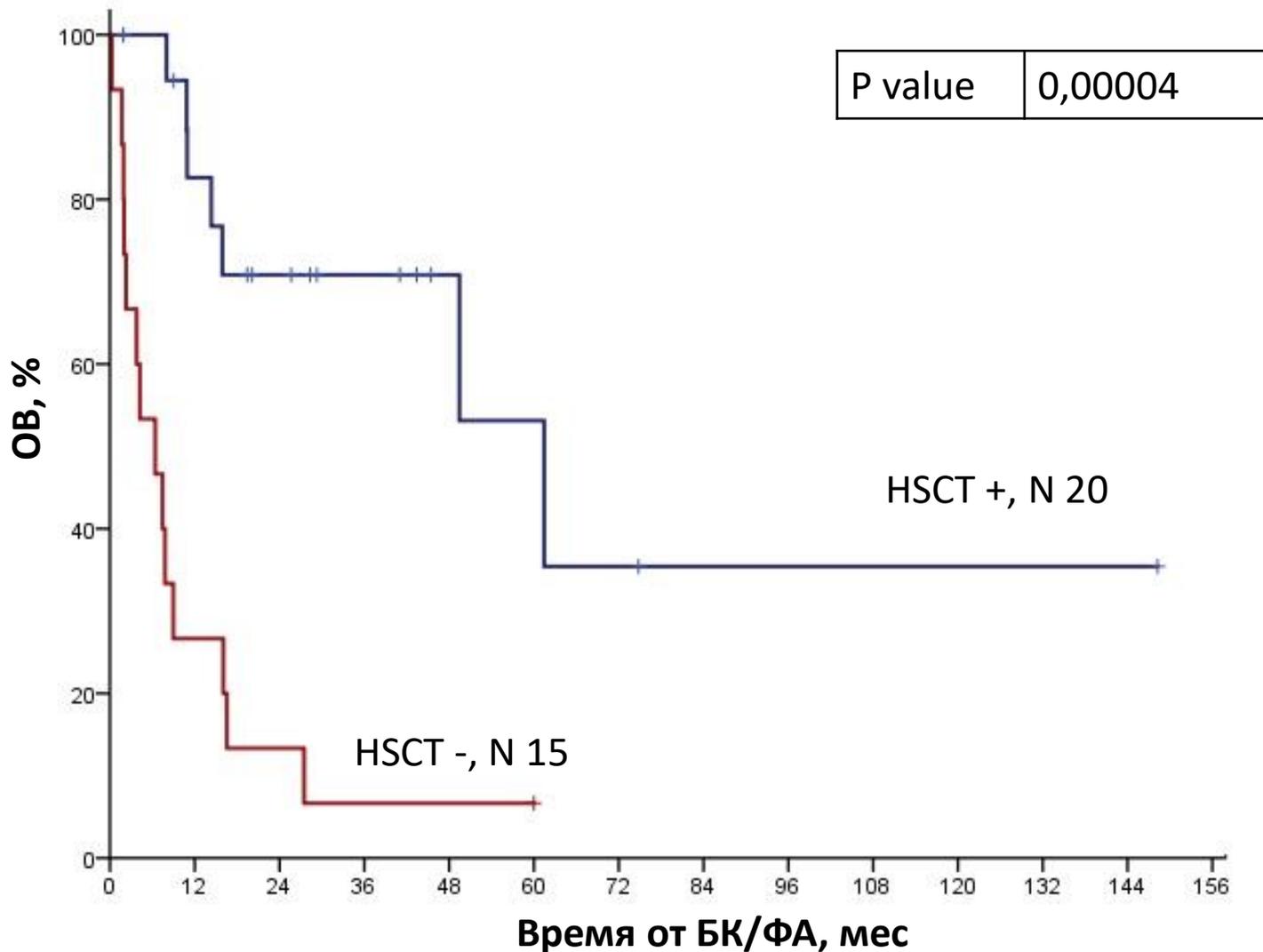
# Кому чаще всего нужна алло-ТКМ

- ОМЛ > CR1, МОБ+ CR1, первично-рефрактерный ОМЛ
- МДС высокого риска
- ОЛЛ Ph+ CR1, ОЛЛ > CR1
- ХМЛ БК
- ЛГМ рецидив после ауто-ТКМ

# ОВ рецидивных/рефрактерных больных ОМЛ



# Общая выживаемость пациентов с ХМЛ БК/ФА с и без ТСГК



# Проблема аллогенных ТКМ: потребность и обеспечение

- Общая потребность в трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток в год в России оценивается примерно в 7 000 — 10 000 пересадок.
- Проводится примерно 1000 алло-ТКМ

# Регистры решают проблему?

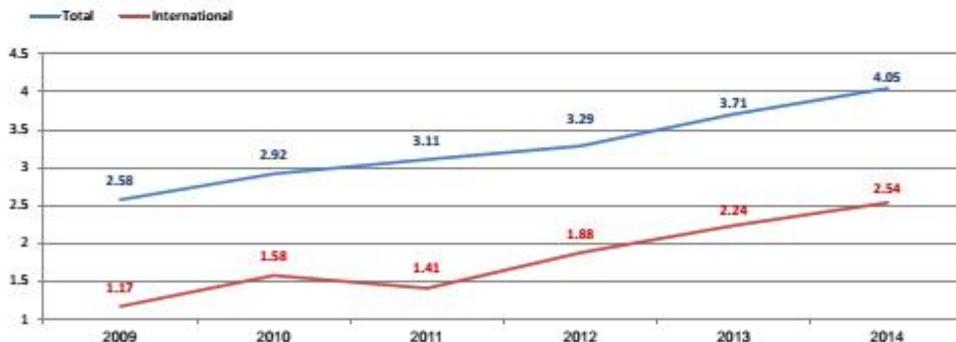
## INTERNATIONAL PRESENCE



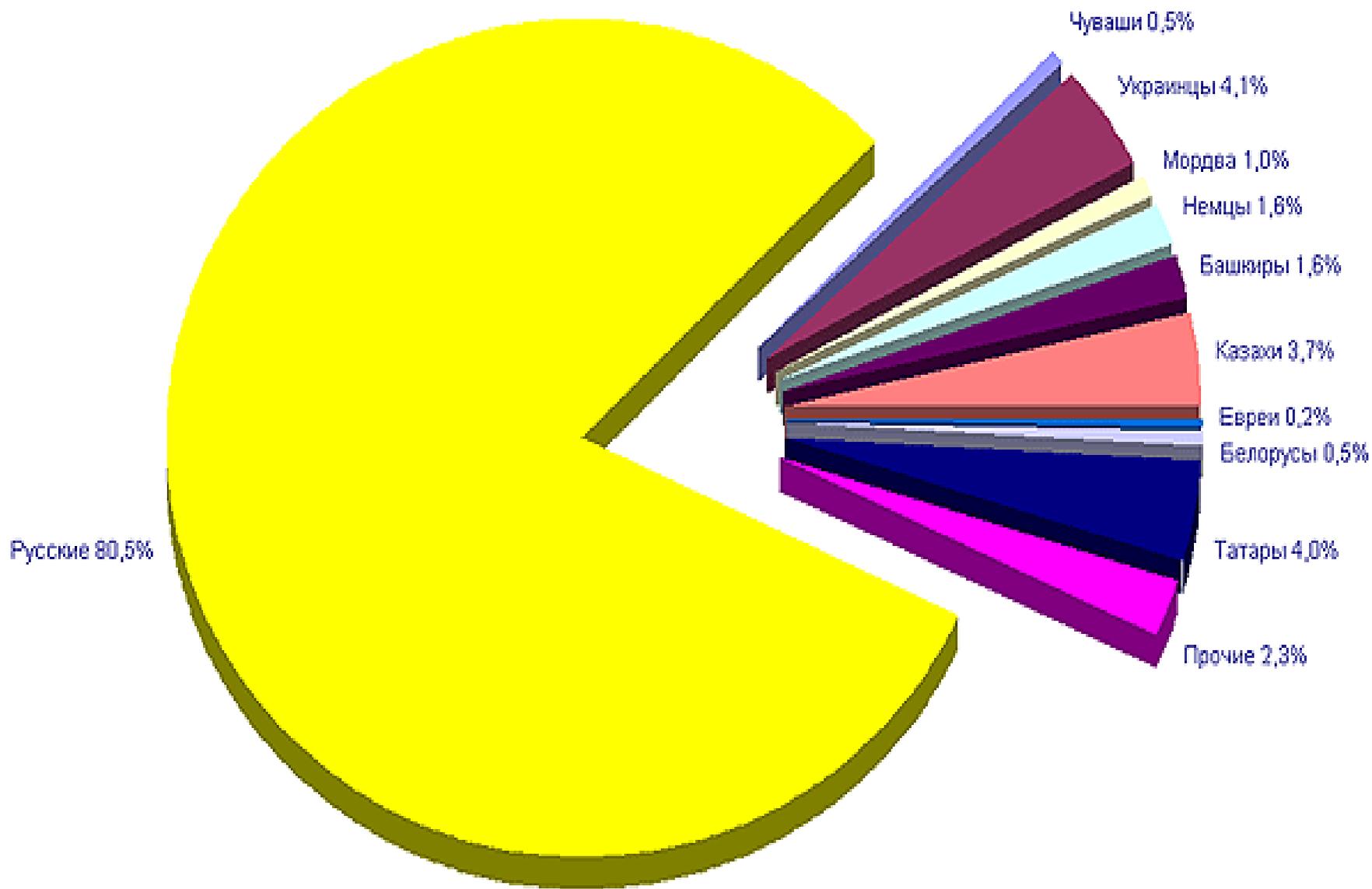
**Формула регистра:  
10000 доноров = 4 ТКМ в год**

- ✓ 748653 донора
- ✓ 25 подборов/нед
- ✓ 6,1 ТКМ/нед
- ✓ 22% подборов переходят в ТКМ

Fig. 5: Transplants per 10,000 Potential Stem Cell Donors

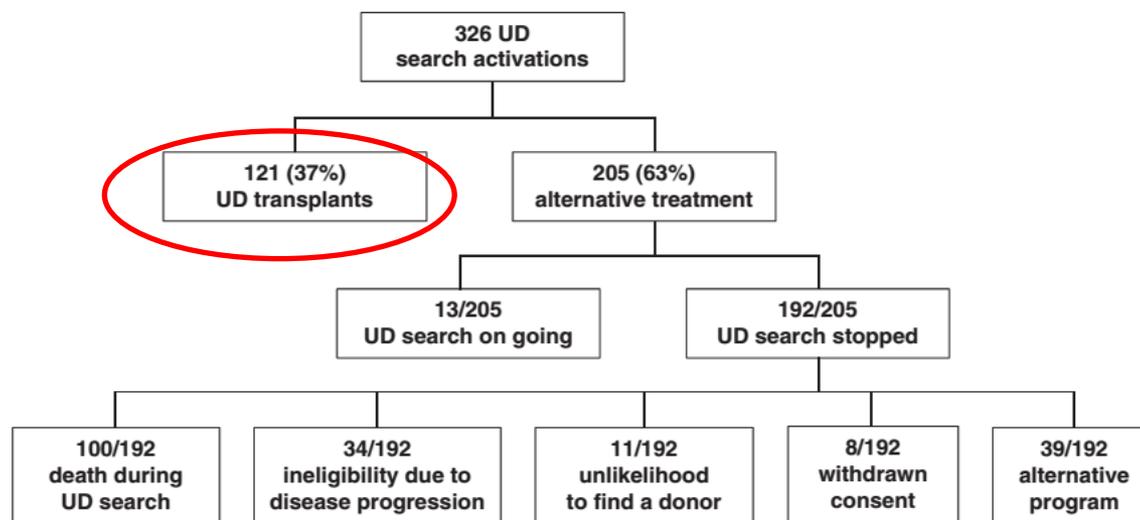


# Национальный состав России



## ORIGINAL ARTICLE

# Outcome of patients activating an unrelated donor search: the impact of transplant with reduced intensity conditioning in a large cohort of consecutive high-risk patients



**Days from search activation to transplant, median (range)**

**169 (68 - 772)**

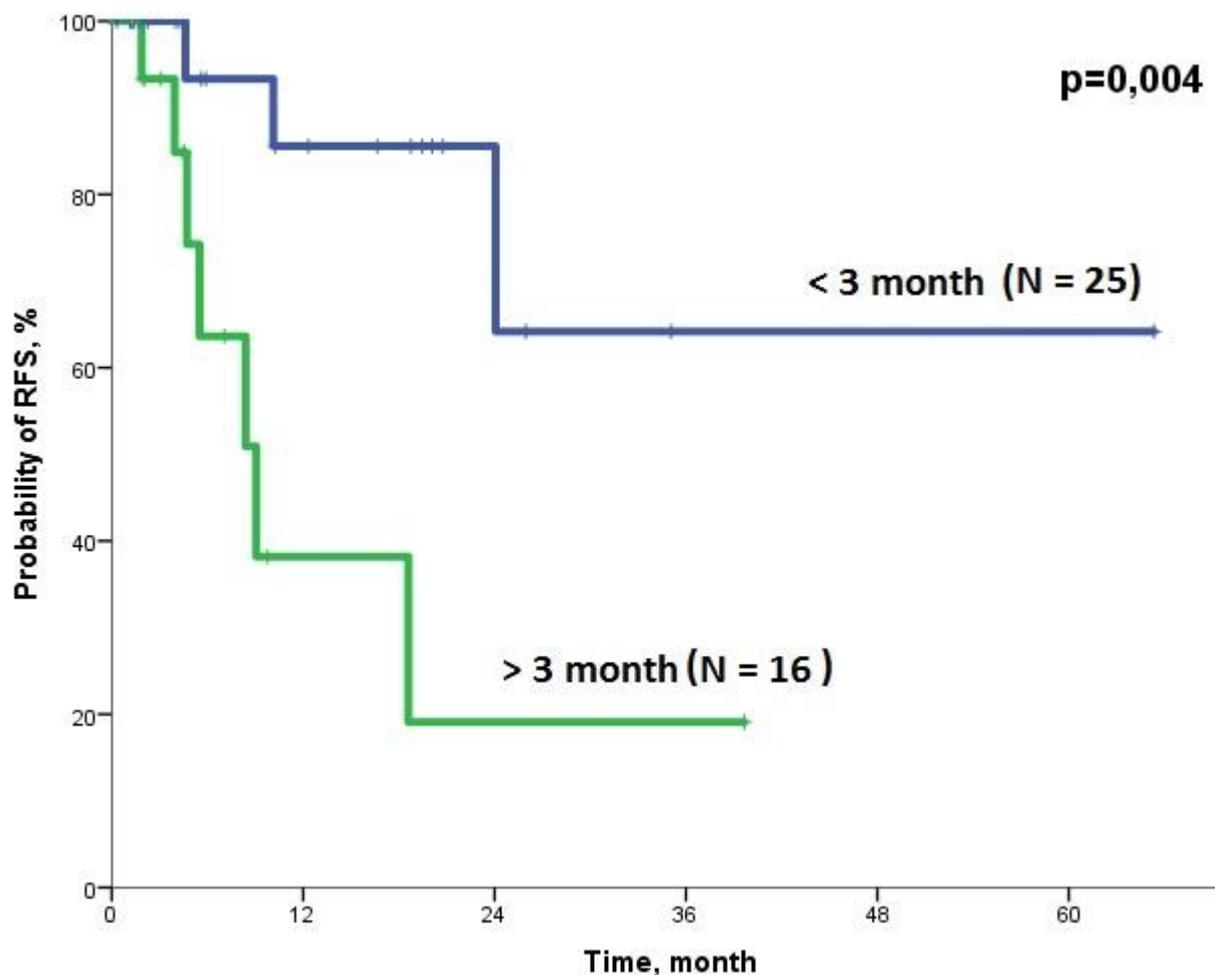
**Stopped searches, N (%)**

**192 (59)**

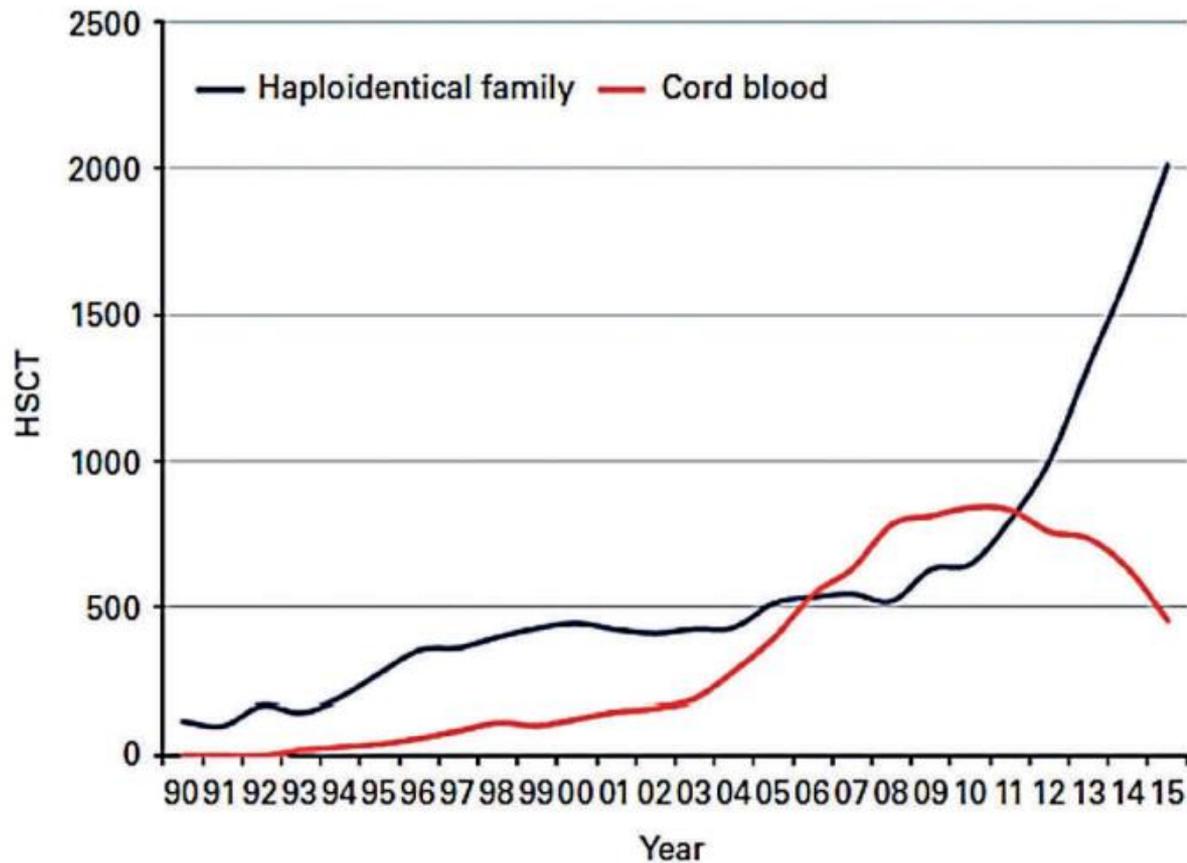
**Days from search activation to stop, median (range)**

**270 (1 - 74225)**

# Беспрогрессивная выживаемость при ОМЛ в CR в зависимости от сроков ТСГК : > 3 месяцев и <3 месяцев



# Рост гапло-ТКМ в Европе составил 300% за 5 лет



# HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide

**BBMT 14:641-650, 2008**

*Leo Luznik,<sup>1\*</sup> Paul V. O'Donnell,<sup>2,3\*</sup> Heather J. Symons,<sup>1</sup> Allen R. Chen,<sup>1</sup> M. Susan Leffell,<sup>1</sup> Marianna Zaburak,<sup>1</sup> Ted A. Gooley,<sup>2,3</sup> Steve Piantadosi,<sup>1</sup> Michele Kaup,<sup>1</sup> Richard F. Ambinder,<sup>1</sup> Carol Ann Huff,<sup>1</sup> William Matsui,<sup>1</sup> Javier Bolaños-Meade,<sup>1</sup> Ivan Borrello,<sup>1</sup> Jonathan D. Powell,<sup>1</sup> Elizabeth Harrington,<sup>2</sup> Sandy Warnock,<sup>2</sup> Mary Flowers,<sup>2,3</sup> Robert A. Brodsky,<sup>1</sup> Brenda M. Sandmaier,<sup>2,3</sup> Rainer F. Storb,<sup>2,3</sup> Richard J. Jones,<sup>1</sup> Ephraim J. Fuchs<sup>1</sup>*

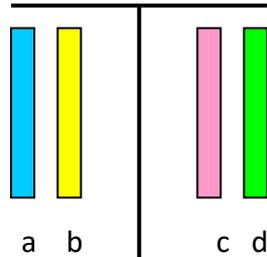
# Стоимость ТКМ

- Гапло-ТКМ дешевле аллогенной неродственной ТКМ на 35%
- Подготовка к ТКМ и лечение рецидивов также обходятся дешевле (на 36%)

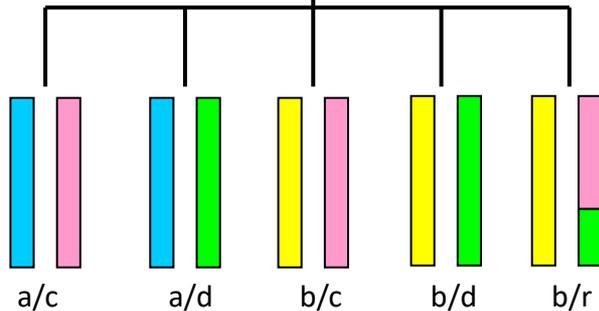
# Наследование HLA гаплотипов

Папа + Мама = 4 гаплотипа

Родители



Дети



	A*	B*	C*	DRB1*	DQB1*
(a)	01	08	07	03	02
(b)	03	07	07	15	06
(c)	02	44	05	04	03
(d)	30	13	06	10	05
(r)	02	44	05	10	05

Каждый ребенок наследует по два набора хромосом (гаплотипа) – по одному от каждого родителя.

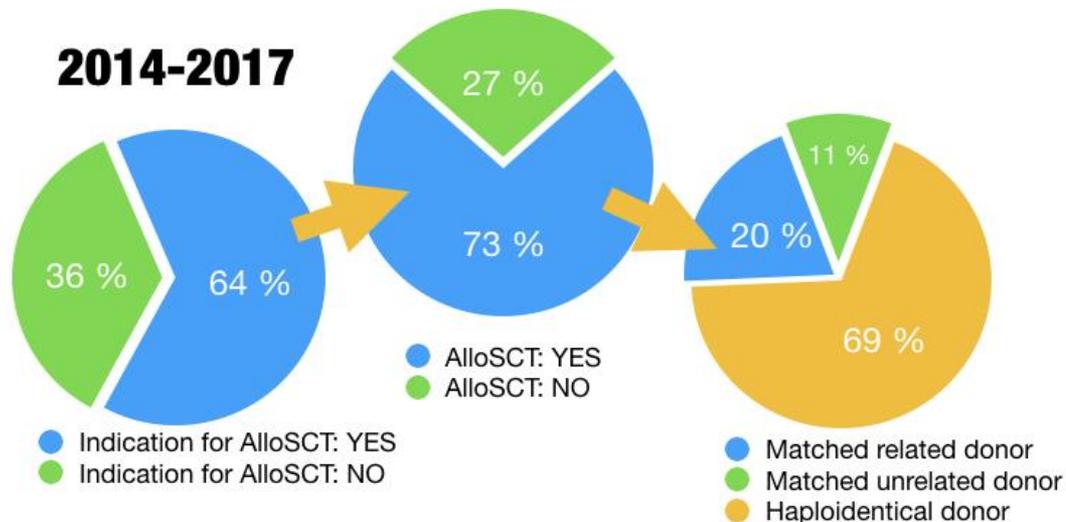
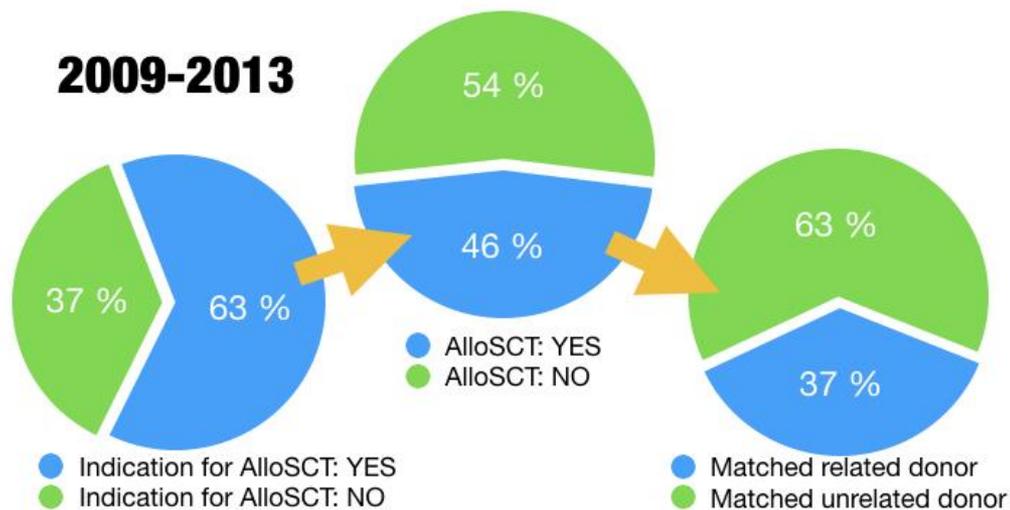
Для совместимой трансплантации костного мозга нужна полная совместимость генов HLA по двум гаплотипам

Для гаплоидентичной трансплантации допустимо совпадение только по одному гаплотипу: более 90% доступности донора среди родственников 1-й линии

# Причины применения гапло-ТКМ

- Только 30% пациентов имеют полностью совместимого донора
- Время для поиска неродственного донора: 3-6 мес.
- Стоимость поиска: €€€€€
- Трудности в применении пуповинной крови
- В большинстве случаев пациенты имеют гаплосовместимых доноров
- Гапло-доноры доступны и высоко мотивированы
- Возможность посттрансплантационной иммунотерапии (инфузии донорских лимфоцитов)

# Пациенты с ОМЛ и ХМЛ БК/ФА в Национальной Медицинском Исследовательском Центре

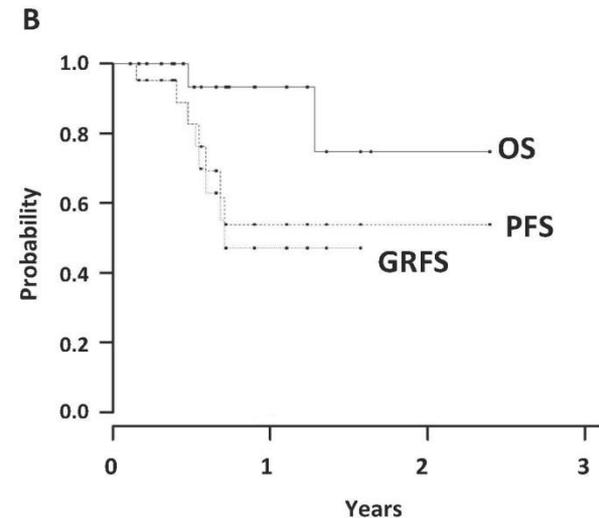
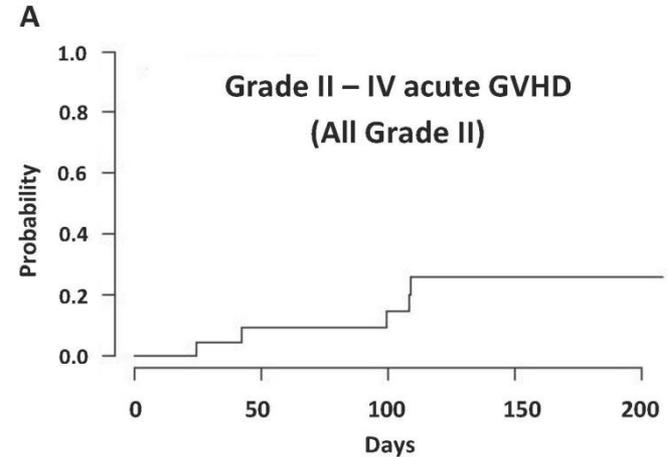


# ОМЛ : время от CR1 до ТГСК

- Родственные доноры: медиана **1,2** месяцев (0,2 – 10 месяцев)
- Неродственные доноры: медиана **5** месяцев (1,9 – 8,9 месяцев)

# Родственники 2-й и 3-й линий

- Племянницы
- Племянники
- Двоюродные братья и сестры
- Дяди
- Тети
- Внуки



# Выбор донора и источника ГСК

- Родственники 1-й линии
- Моложе 30 лет
- Дети лучше сиблингов (но возраст важнее)
- АВО-совместимый > малая АВО-несовместимость > большая АВО-несовместимость > двунаправленная АВО-несовместимость
- Мужской пол
- Отсутствие анти-HLA антител
- ГСК ПК с уровнем CD34+ >  $4 \times 10^6$ /кг

Обследование донора:

Стандарт медицинской помощи больным по коду 9.9/1

# Статистика неприживления

- Первичное неприживление при гапло-ТКМ составляет 10-15%
- Плохая функция трансплантата - до 25% пациентов :
  1. Вирусные инфекции 25%
  2. Миелотоксичные лекарства 33%
  3. Грибковые/бактериальные инфекции 14%
  4. РТПХ 31%

# Особенности неприживления трансплантата при гапло-ТКМ

- Наличие анти-HLA-антител
- Немиелоаблативный режим кондиционирования
- Т-деплеция
- ABO-несовместимость

**Наличие предшествующих антител к HLA донора  
(DSA – donor specific antibodies)!**

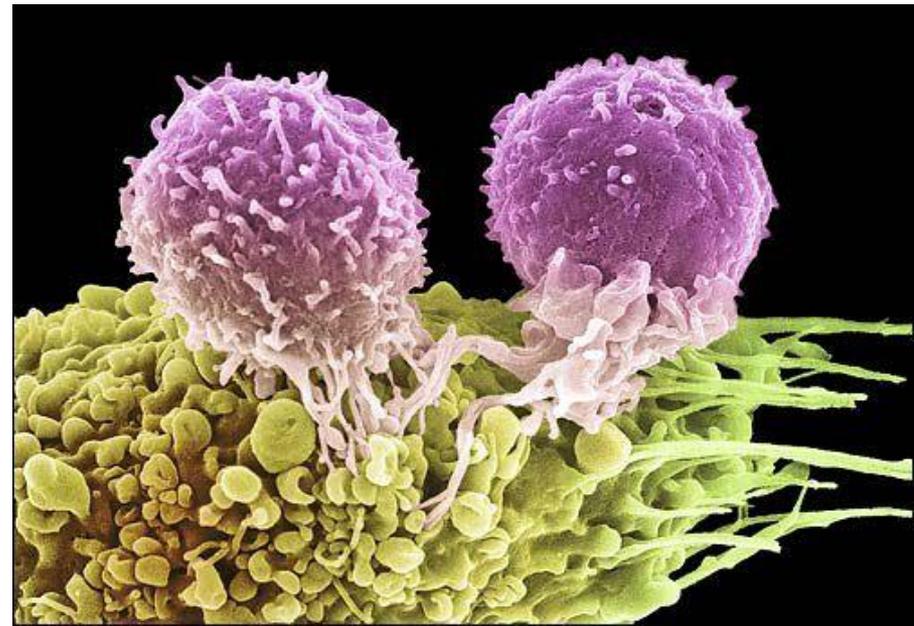


# Анти-HLA: рекомендации

- Смена донора с отсутствием DSA или титром  $<1000$  MFI
- Методики снижения титра DSA для гаплогрупп не разработаны (плазмаобмен, бортезомиб, ритуксимаб, в/в иммуноглобулин)

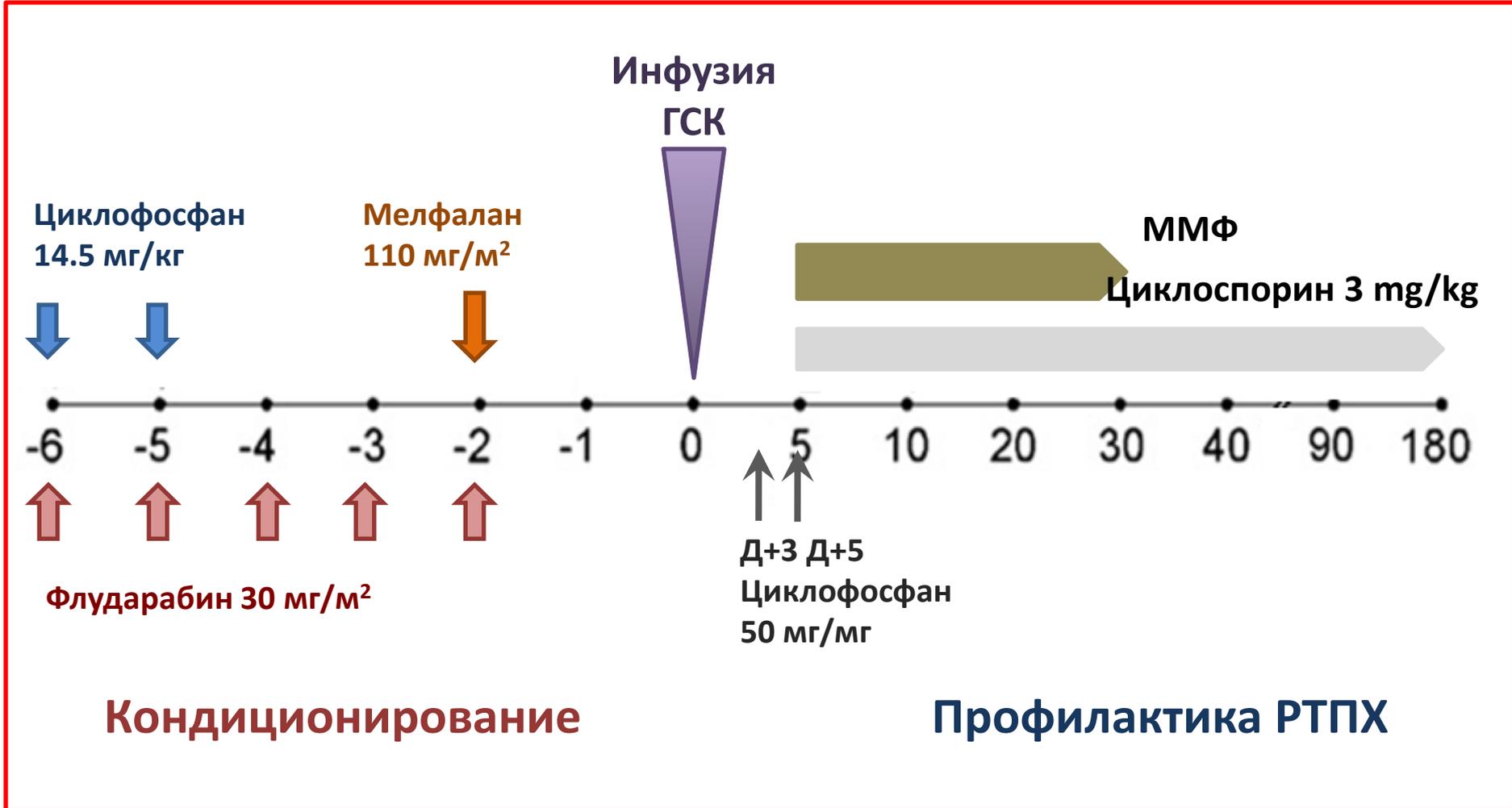
# Цитотоксические Т-л: основная проблема гапло-ТКМ

- Цитотоксические Т-л хозяина приводили к отторжению трансплантата
- Цитотоксические Т-л донора приводили к высокой частоте РТПХ



# Режим кондиционирования RIC Cy/Flu/Mel

## Профилактика РТПХ: РТСУ + Циклоспорин А + Микофенолата мофетил

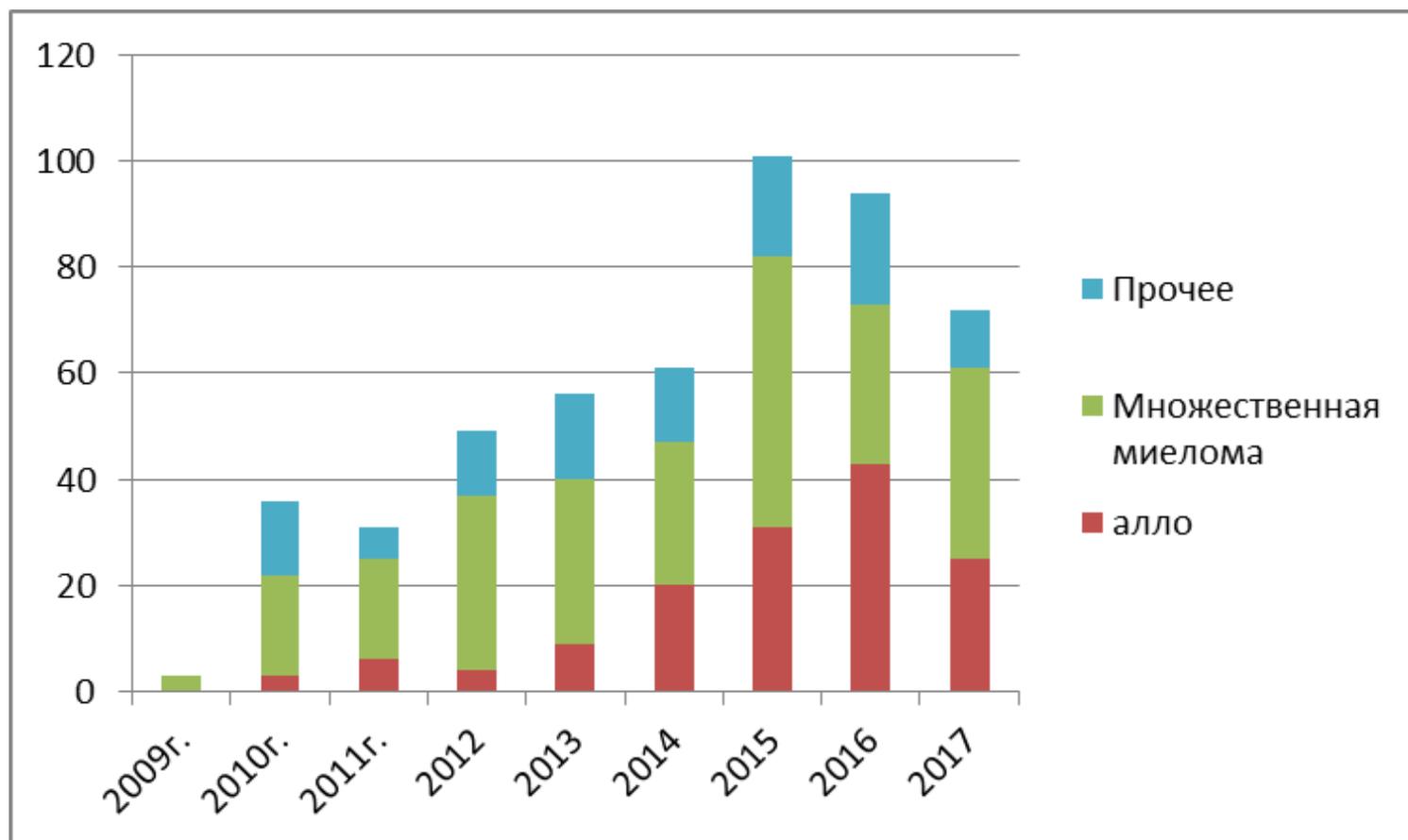


За 2014-2017 годы  
в НМИЦ им В.А. Алмазова проведено 156  
алло-ТКМ у 140 пациентов

- Медиана возраста – 39 лет
- 90% - использовался гаплоидентичный донор
- Частота первичного неприживления – 10%\*
- Частота острой РТПХ – 58% (из них тяжелая – 37%)
- Частота хронической РТПХ – 13% (преобладала кожная форма, нетяжелой степени)

\* по данным MDACC (2018) - 15-20%

# Гематология №2: ТКМ за 2009-2017гг.

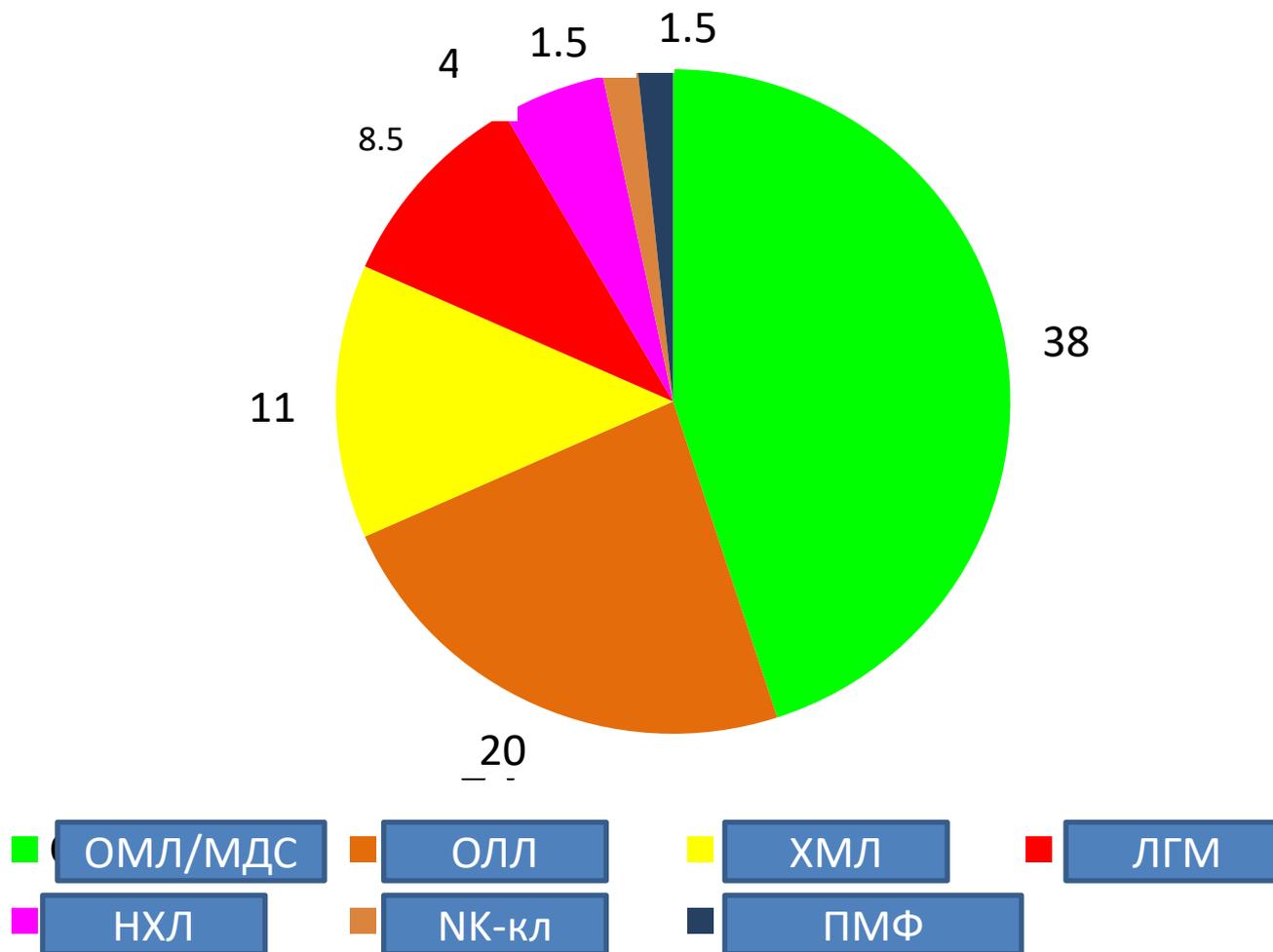


# Характеристика пациентов

Общее число гаплов ТКМ	73
Неприживление	9
Число пациентов	66
Возраст (годы)	18-61 (медиана 39)
Пол: муж/жен	33/30

Частота первичного неприживления 12%

# Габло: характеристика пациентов (%)

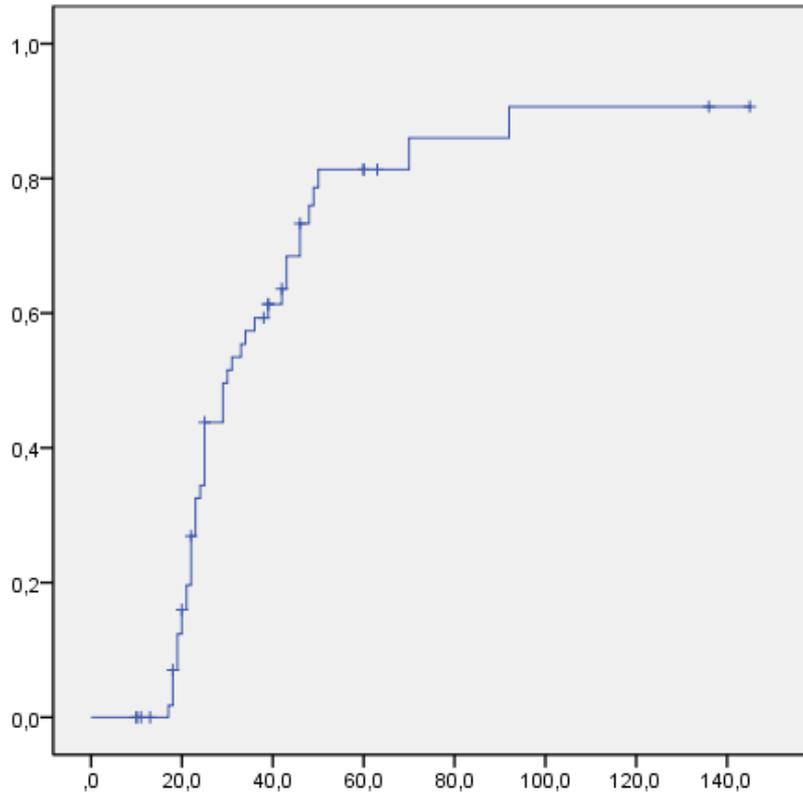


# Характеристика трансплантата: CD34+/кг

Источник	Все	Криоконсервированный	Нативный	p
ГСК ПК	4,18 (1,77-12,78) (N=62)	3,73 (2,2-9,9) (N=22)	4,43 (1,77-12,78) (N=40)	0,426
КМ	2,66 (0,96-4,46) (N=11)	2,38 (1,85-4,46) (N=4)	2,66 (0,96-3,72) (N=7)	1,0

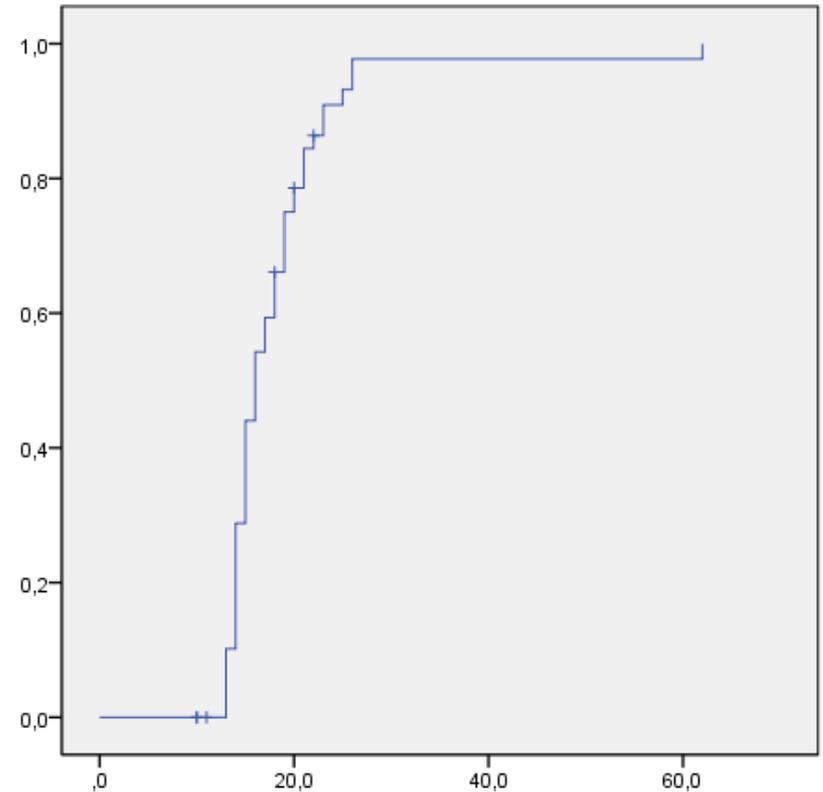
# Восстановление гемопоэза.

Восстановление тромбопоэза (PLT>50)



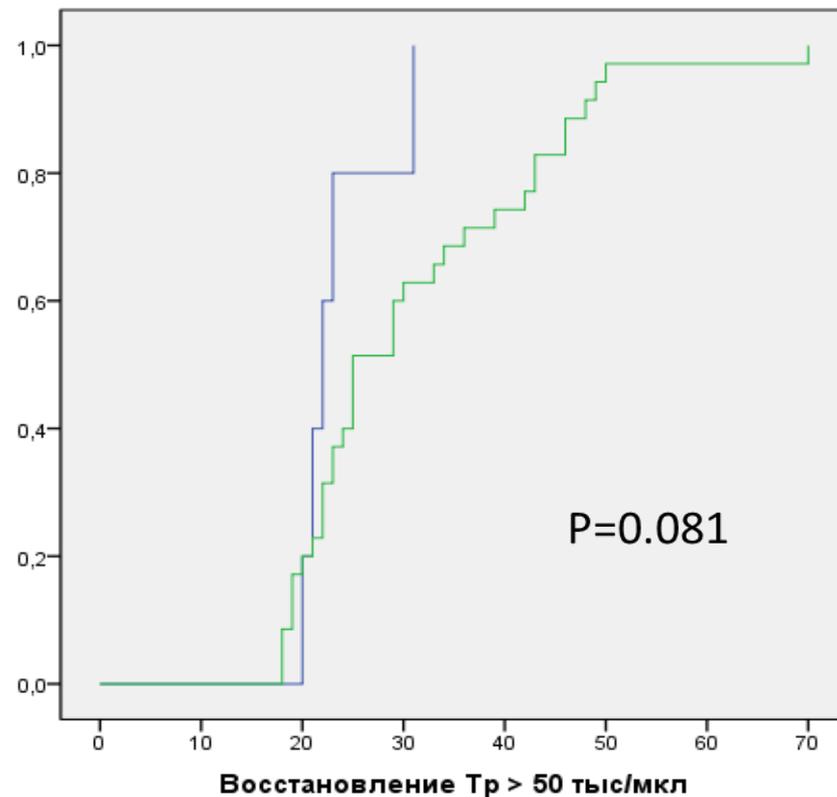
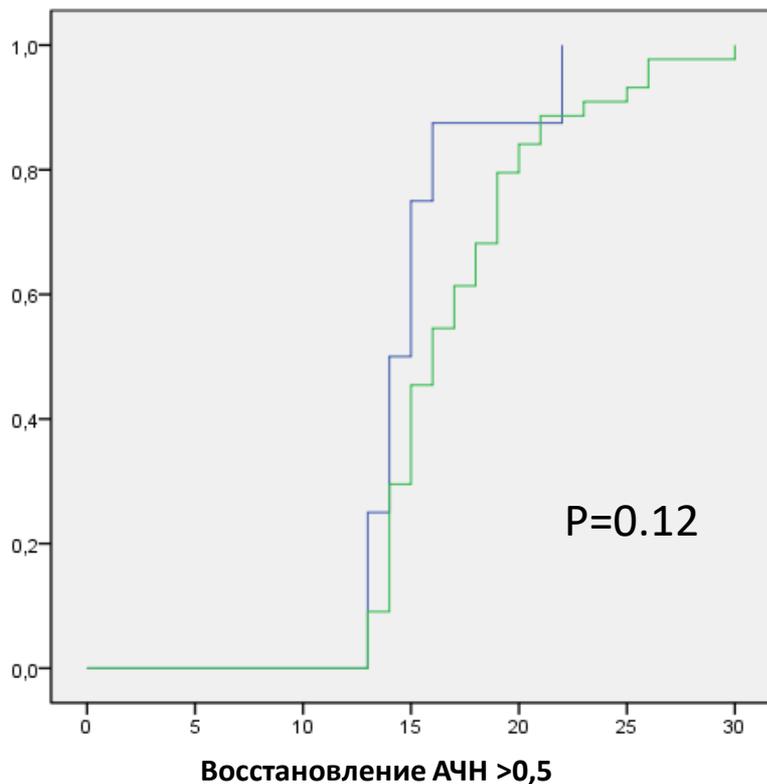
Восстановление N=43  
Медиана – 30 (20,8 – 39,2)

Восстановление гранулопоэза (АЧН>0,5)



Восстановление N=56  
Медиана – 16 (14,3 – 17,7)

# Восстановление уровня Нейтрофилов (ANC>0,5) и Тромбоцитов (PLT>50) : влияние источника ГСК.



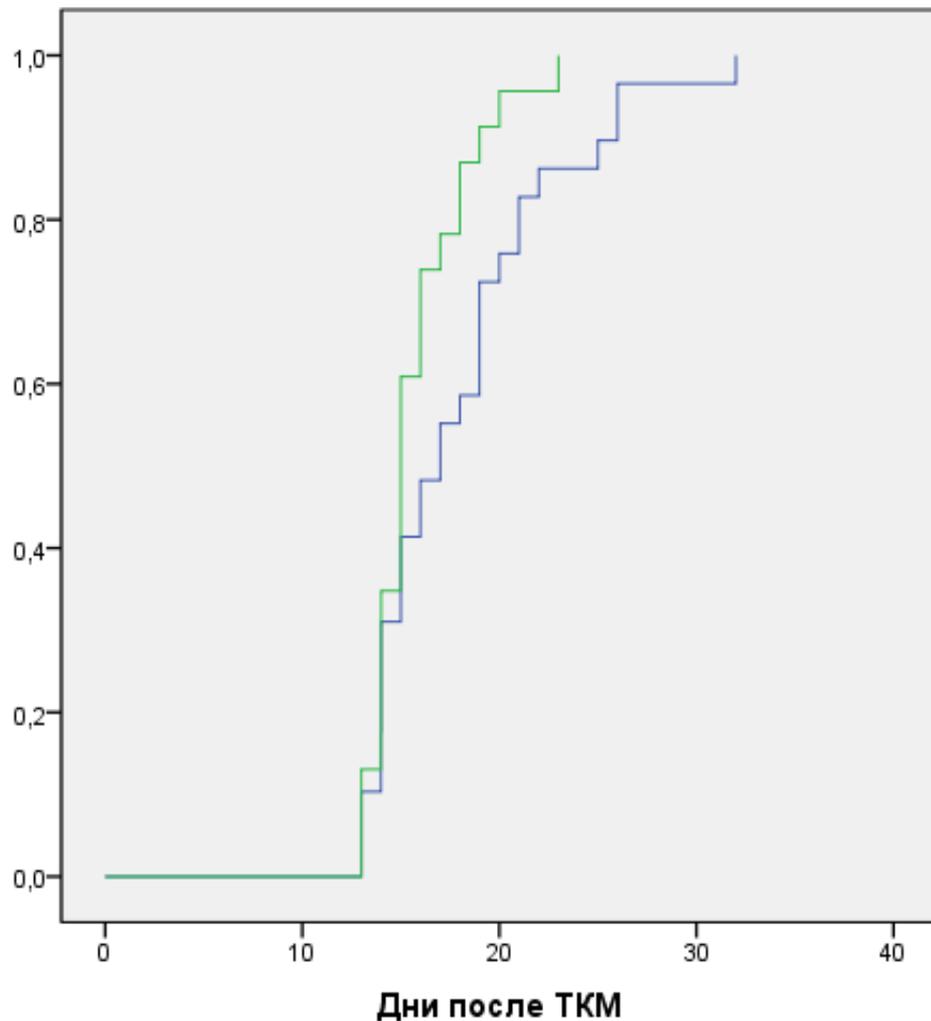
— Костный мозг (N=8)  
Медиана – 14 дня (12,6 – 15,4)

— Периферическая кровь (N=44)  
Медиана – 15 дня (14,0 – 16,0)

— Костный мозг (N=5)  
Медиана – 22 дня (19,9 – 24,2)

— Периферическая кровь (N=35)  
Медиана – 25 дня (20,9 – 29,1)

# Восстановление уровня Нейтрофилов (ANC>0,5): влияние количества CD34+ кл.



— Кол-во CD34+ кл ≤ 4,0 млн/кг  
Медиана – 17 дней (14,4 – 19,6)

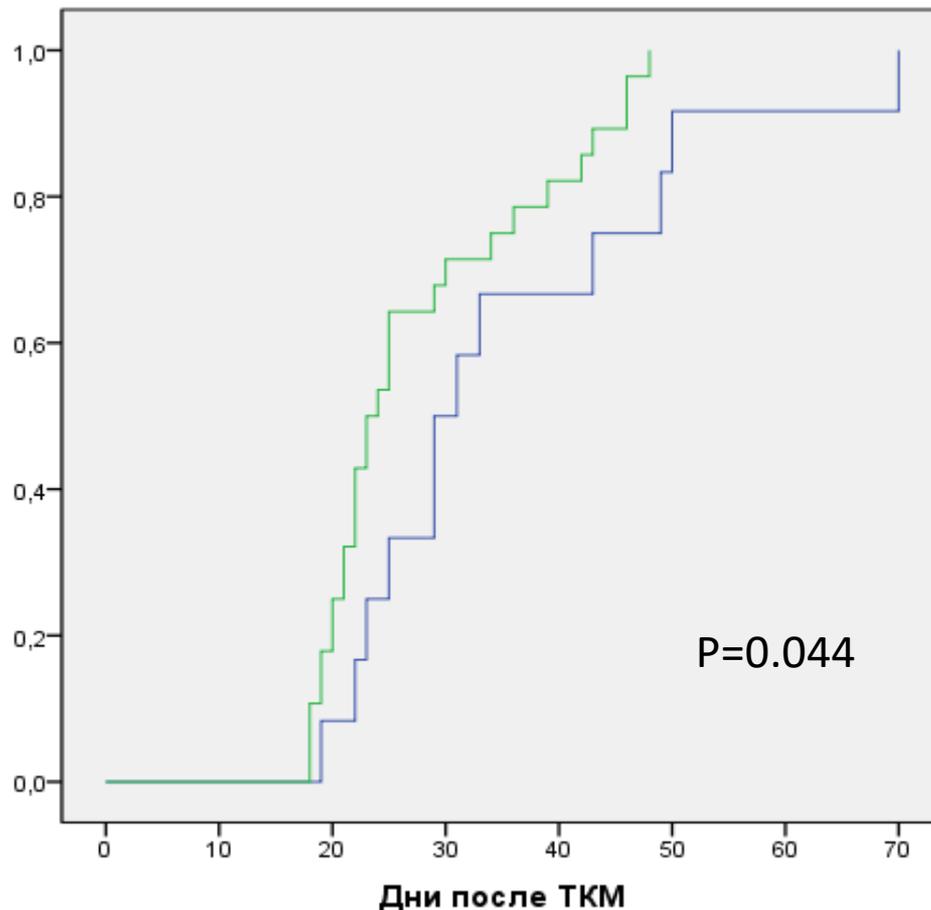
— Кол-во CD34+ кл > 4,0 млн/кг  
Медиана – 15 дня (14,2 – 15,8)

P=0.032

Медиана кол-ва CD34+ кл.

≤4,0 CD34+	>4,0 CD34+	p
2,87	5,137	0,000

# Восстановление уровня Тромбоцитов (PLT>50): влияние количества CD34+ кл.



- Кол-во CD34+ кл ≤ 4,0 млн/кг  
Медиана – 29 дней (22,2 – 35,8)
- Кол-во CD34+ кл > 4,0 млн/кг  
Медиана – 23 дня (20,4 – 25,6)

Медиана кол-ва CD34+ кл.

≤4,0 CD34+	>4,0 CD34+	p
2,87	5,137	0,000

# Геморрагический цистит

- Частота: 6/70
- Выраженность: 2 – 4 ст,  
1 – 3 ст, 1 – 4 ст.
- Лечение:  
консервативное



# РТПХ

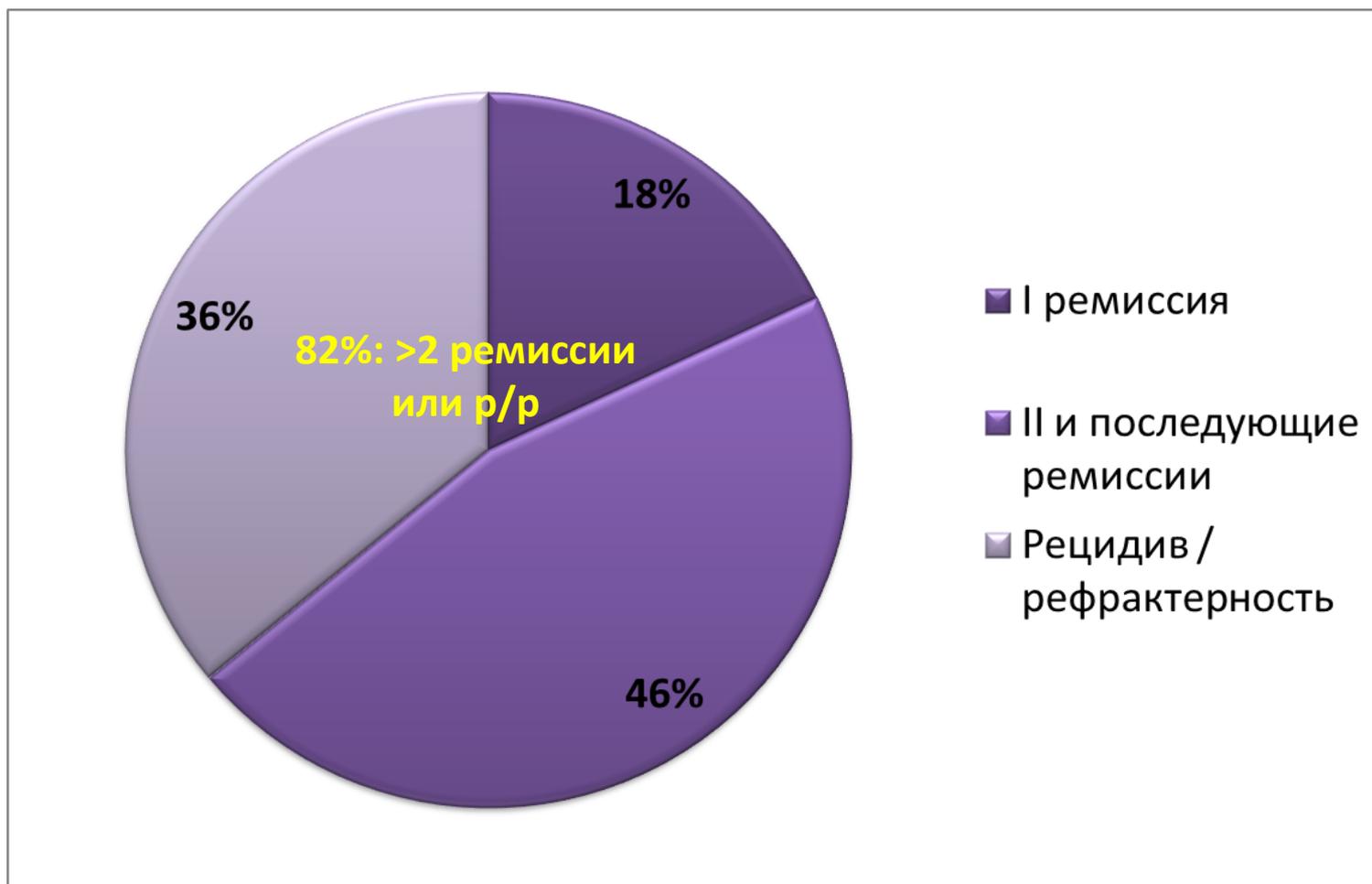
<b>Острая РТПХ</b>	<b>39</b>	<b>I-II – 14 III-IV - 25</b>
<b>Хроническая РТПХ</b>	<b>8</b>	<b>локальная-4, распространенн ая-4</b>

# Выживаемость пациентов после гапλο-ТКМ за 2014-2017 годы в НМИЦ им В.А. Алмазова



Пациенты с ОМЛ

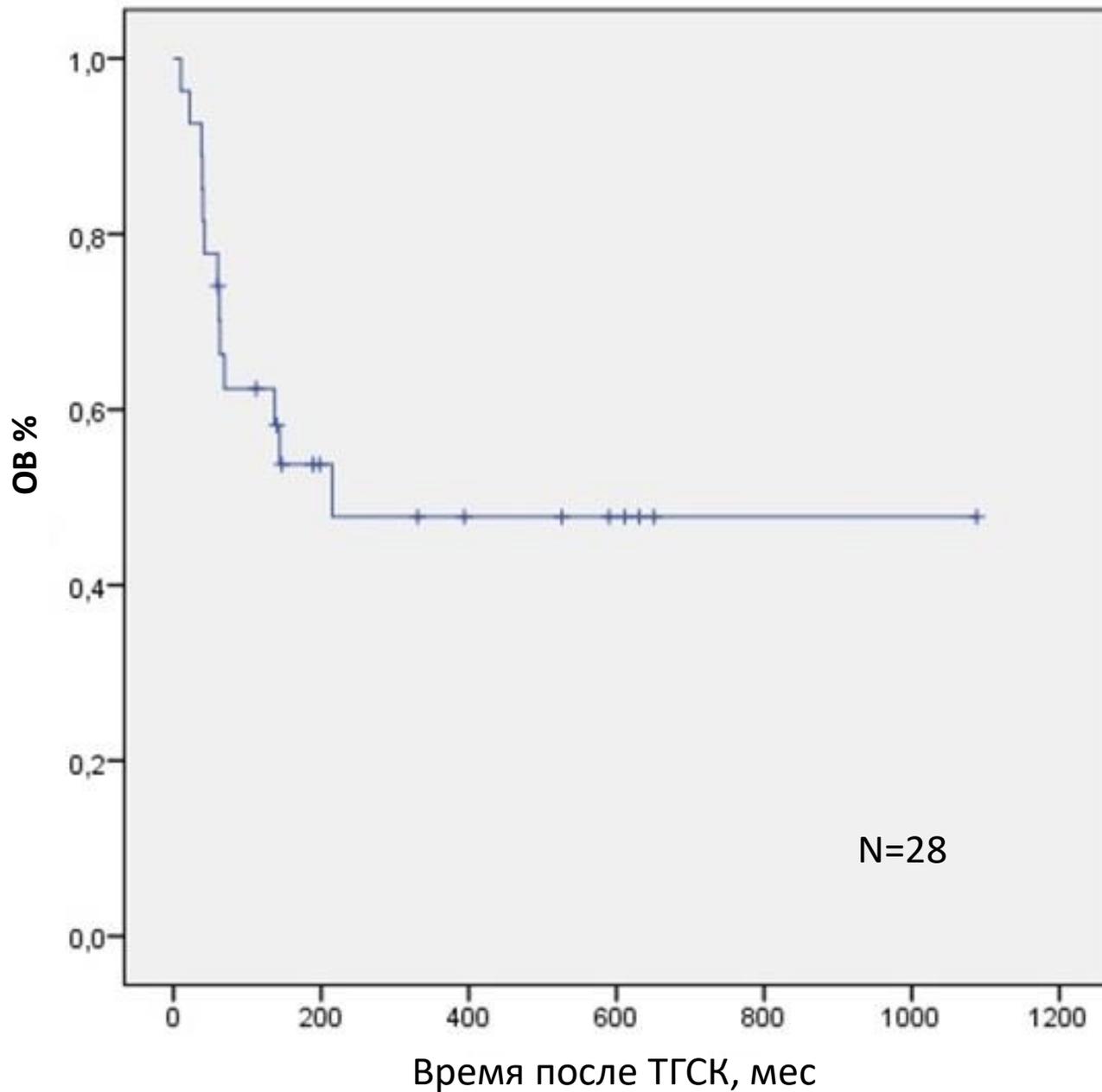
# Преобладание пациентов высокого риска в структуре контингента алло-ТКМ 2016-2017 г.



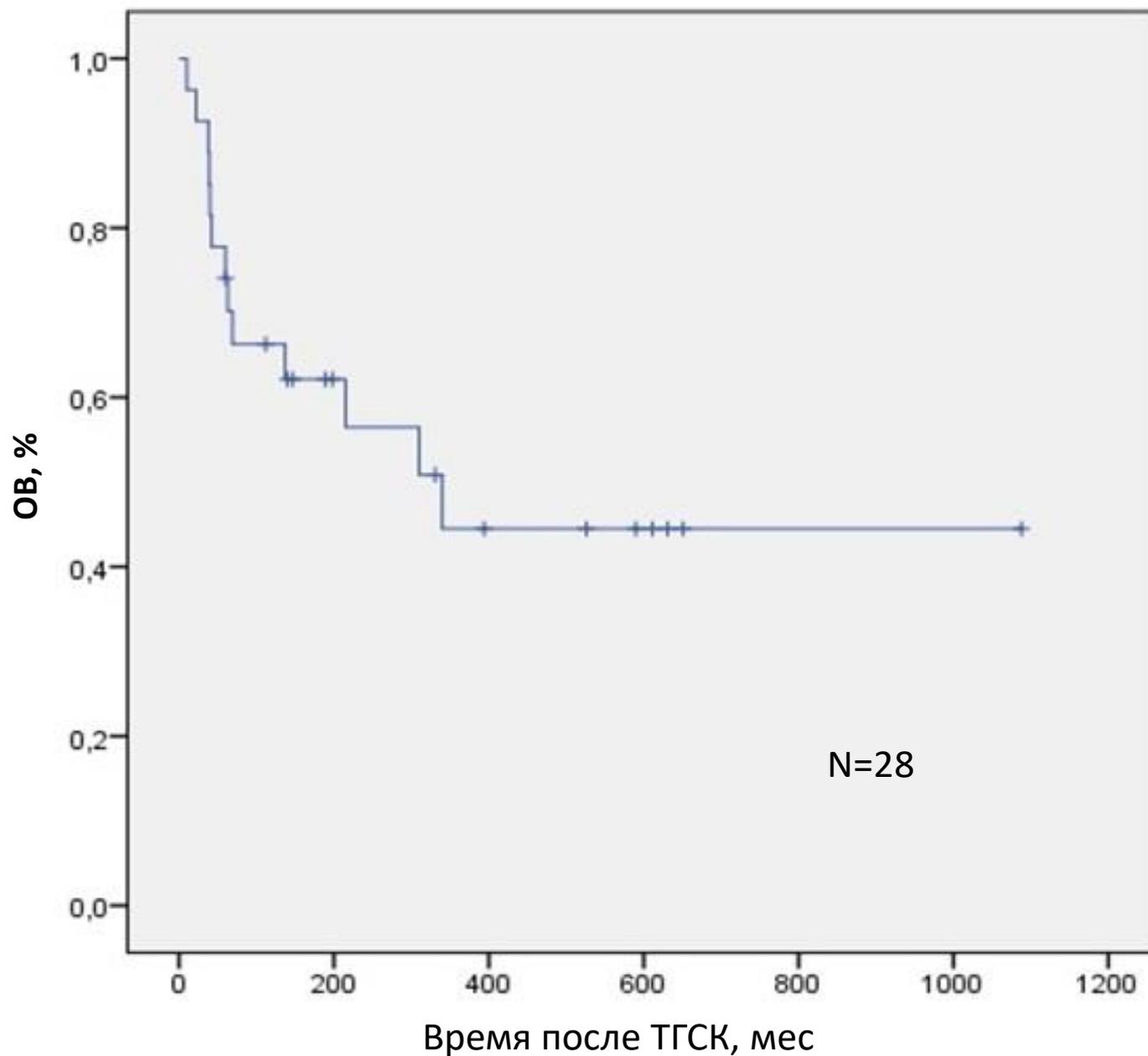
# Характеристика пациентов с ОМЛ

Пациенты с ОМЛ гапло	28
Возраст (лет)	18-61 (медиана 42)
Пол : М/Ж	11/17
Статус до ТГСК:	
1. CR MRD (-)	14
2. CR MRD (+)	6
3. CR MRD (NA)	2
4. No CR	6

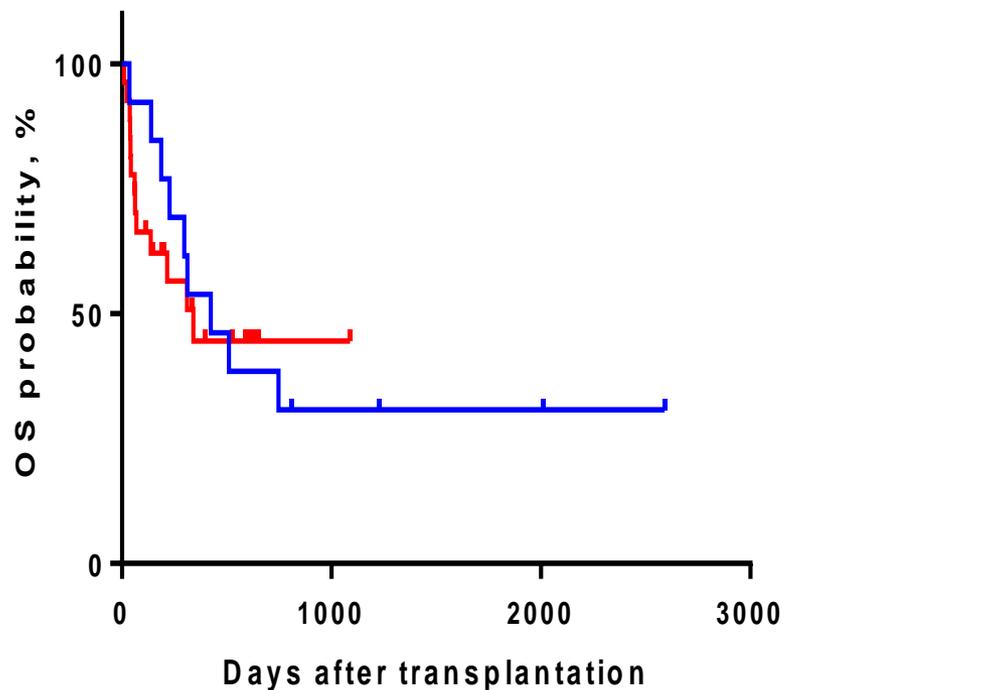
# Беспрогрессивная выживаемость пациентов с ОМЛ после гаплогТГСК



# Общая выживаемость пациентов с ОМЛ после гаплогТГСК



# ОМЛ: ОВ после аллогенной родственной полностью совместимой и гаплоидентичной ТГСК



- ГаплоТГСК (N=28)
- Совместимая родственная ТГСК (N=12)

# Зачем профилактика рецидива?

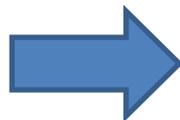
- Это дешевле чем лечить рецидив
- Лечение рецидива часто малоэффективно

# Посттрансплантационная терапия Азацитидином

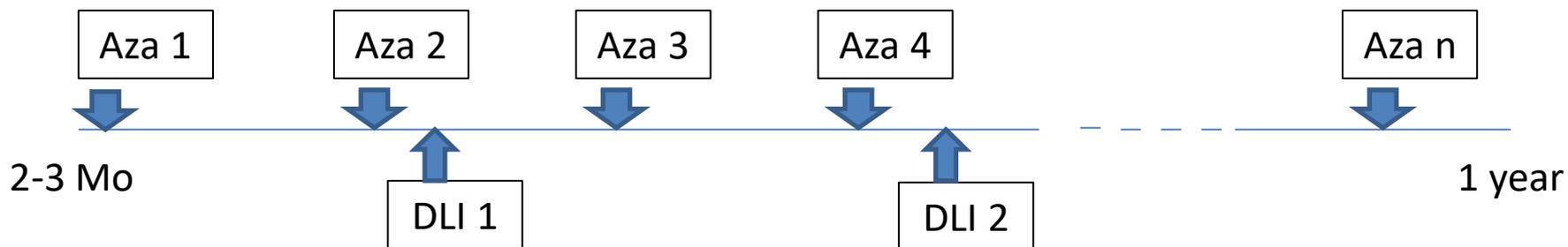
- Пациенты с ОМЛ высокого риска
- Со дня +60
- Вайдаза 100мг/сут п/к №5 ежемесячно в течении года
- В случае отсутствия молекулярной ремиссии – введение DLI после 2-го, 4-го и 6-го курсов Вайдазы в эскалирующем режиме начиная с  $10^*6/кг$  CD3+.

# Посттранслантационная терапия пациентов с ОМЛ высокого риска

- ОМЛ высокого риска
- Отсутствие признаков РТПХ
- >60 дня после ТКМ



- Азацитидин
- 100mg №5
- Каждые 30 дней
- До 1 года после ТКМ



DLI начиная с дозы  $1 \times 10^6$ /кг при сохранении MRD+ после второго курса Aza2

# Редкие осложнения при терапии Вайдазой



Частота некроза менее 1%

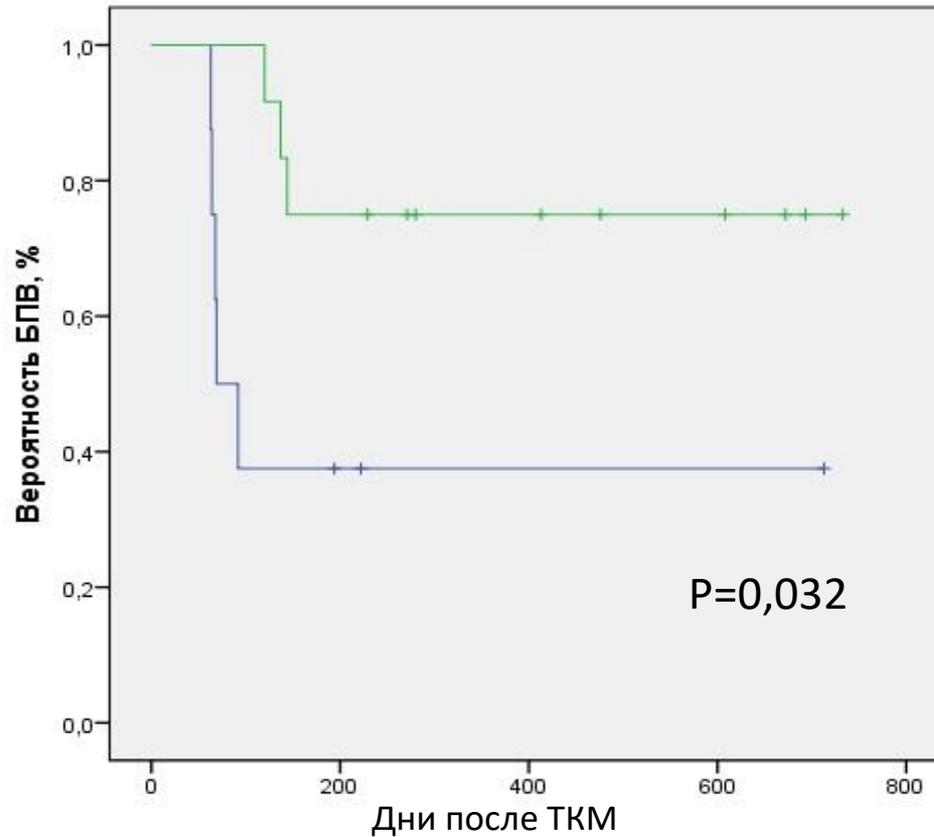
# Острая РТПХ кожи (до терапии)



# Острая РТПХ кожи (после терапии)



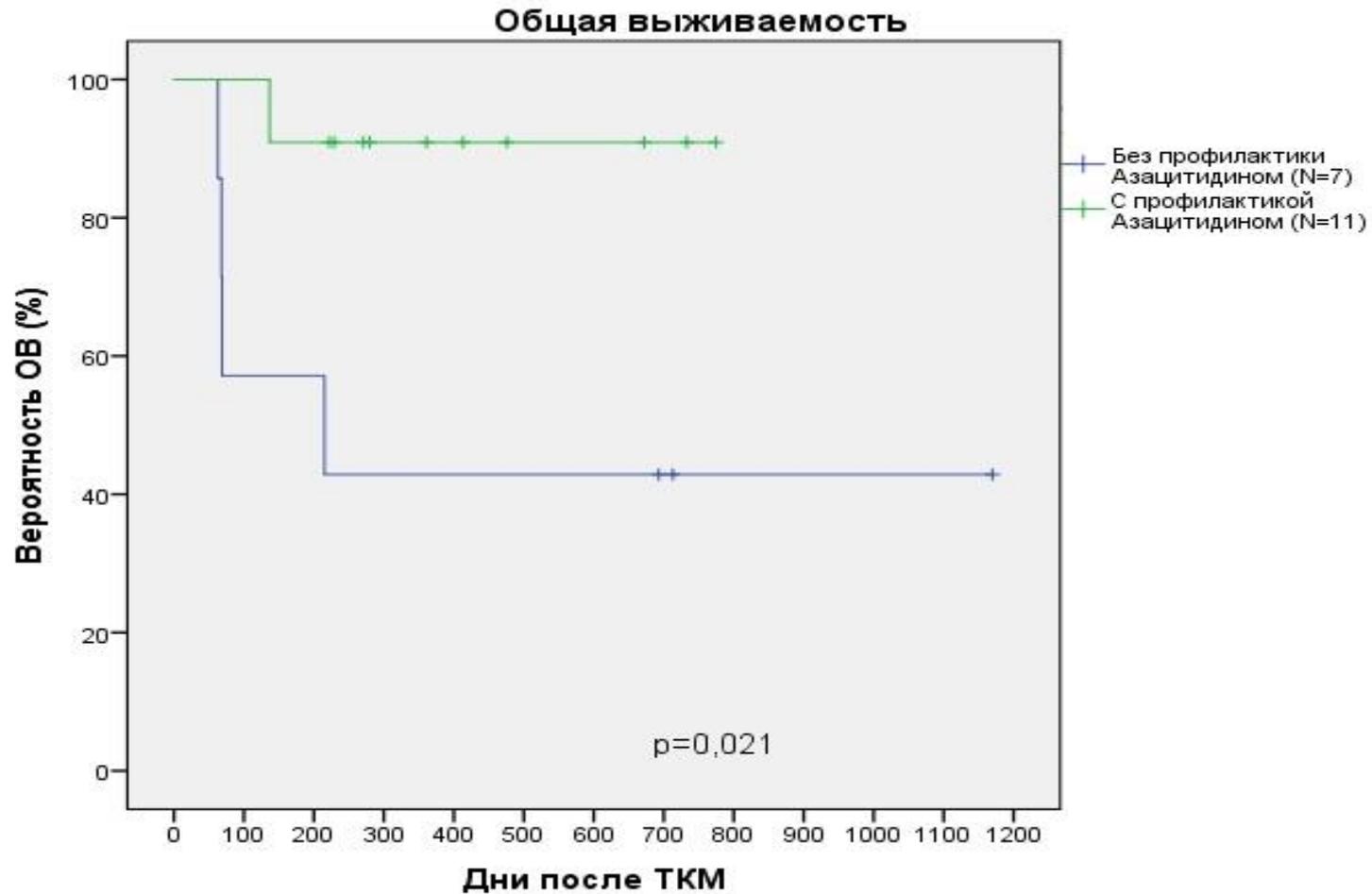
# Влияние профилактики Азацитидином на беспрогрессивную выживаемость



— С профилактикой Азацитидином (N=12)

— Без профилактики Азацитидином (N=8)

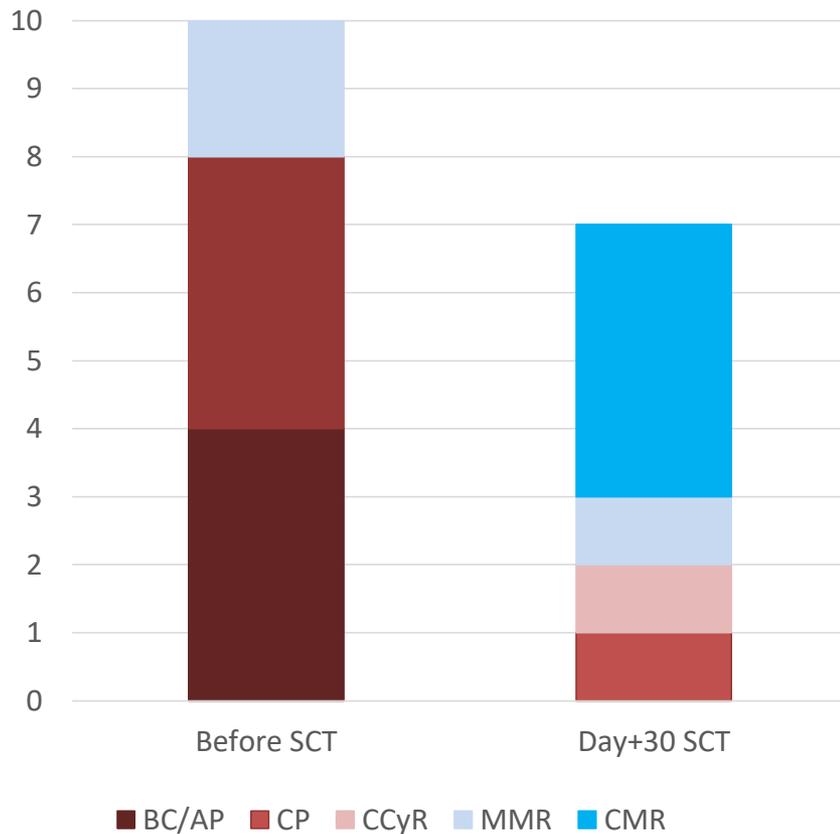
# Влияние профилактики Азацитидином на общую выживаемость



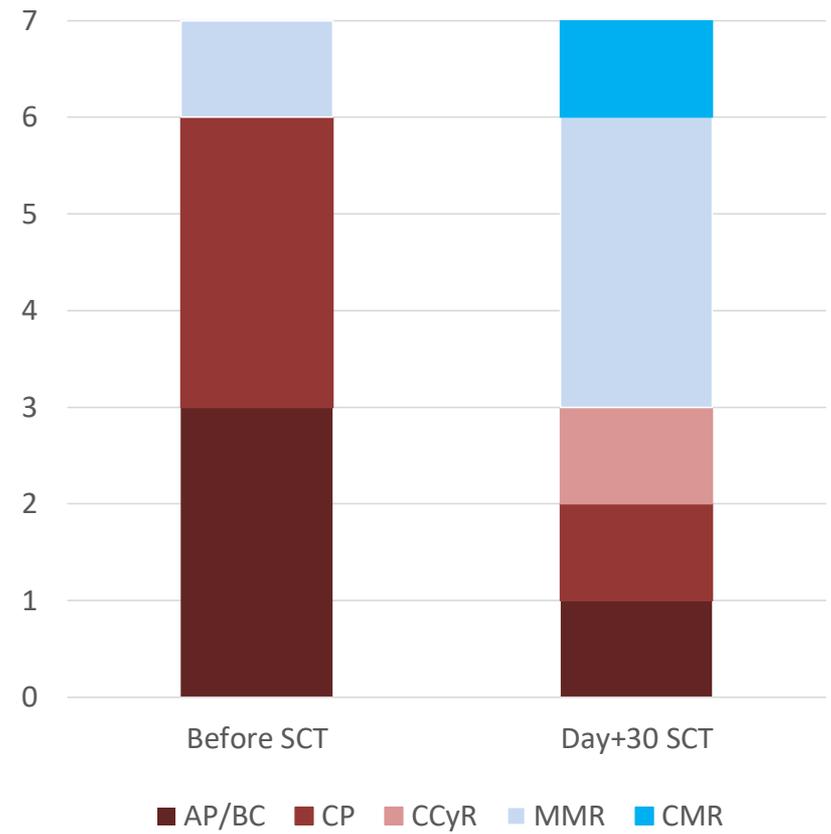
# XML продвинутые стадии

# Day +30 response

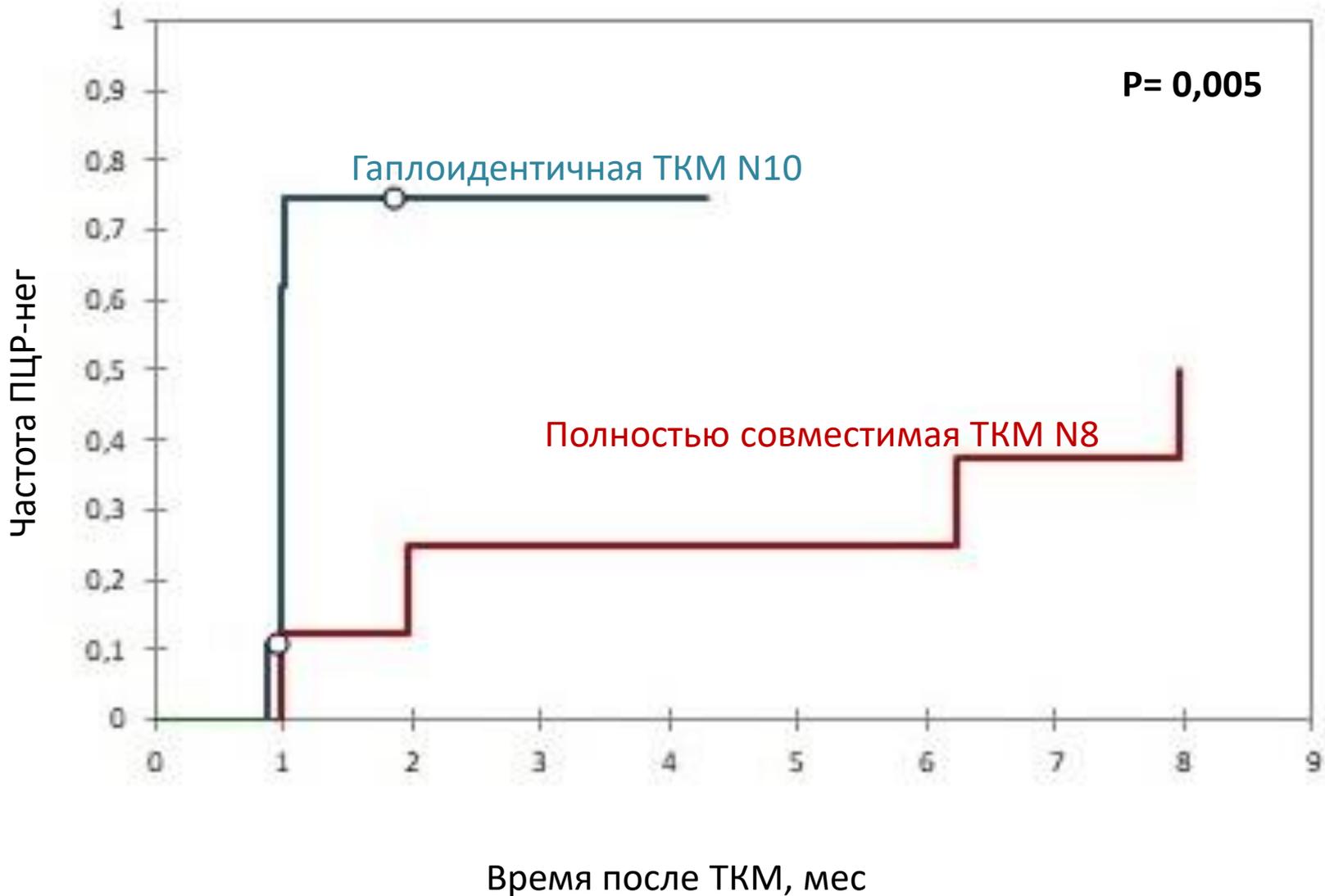
## Haploidentical SCT



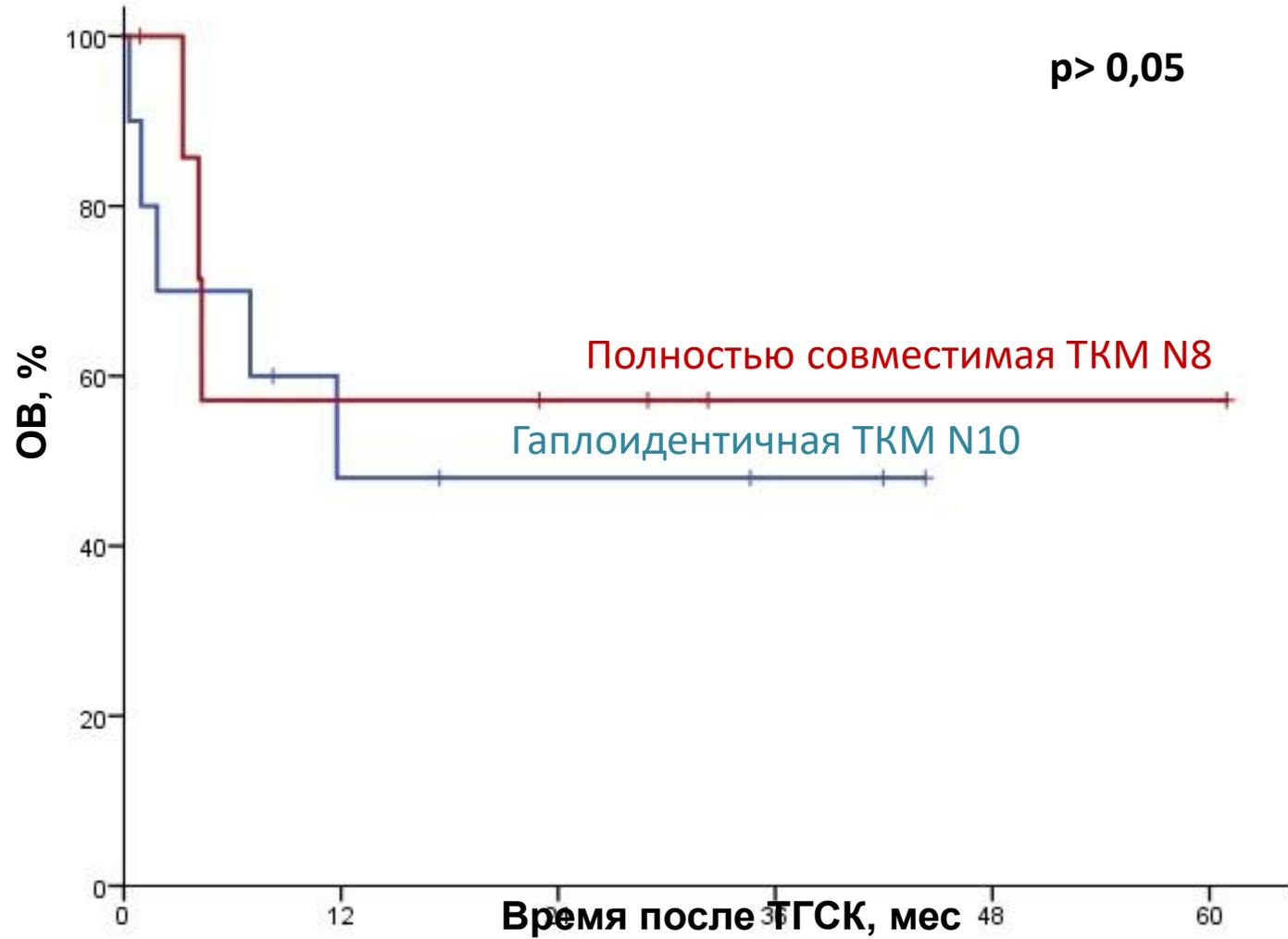
## Matched related SCT



# Кумулятивная частота достижения ПЦР-негативности после ТКМ при ХМЛ БК

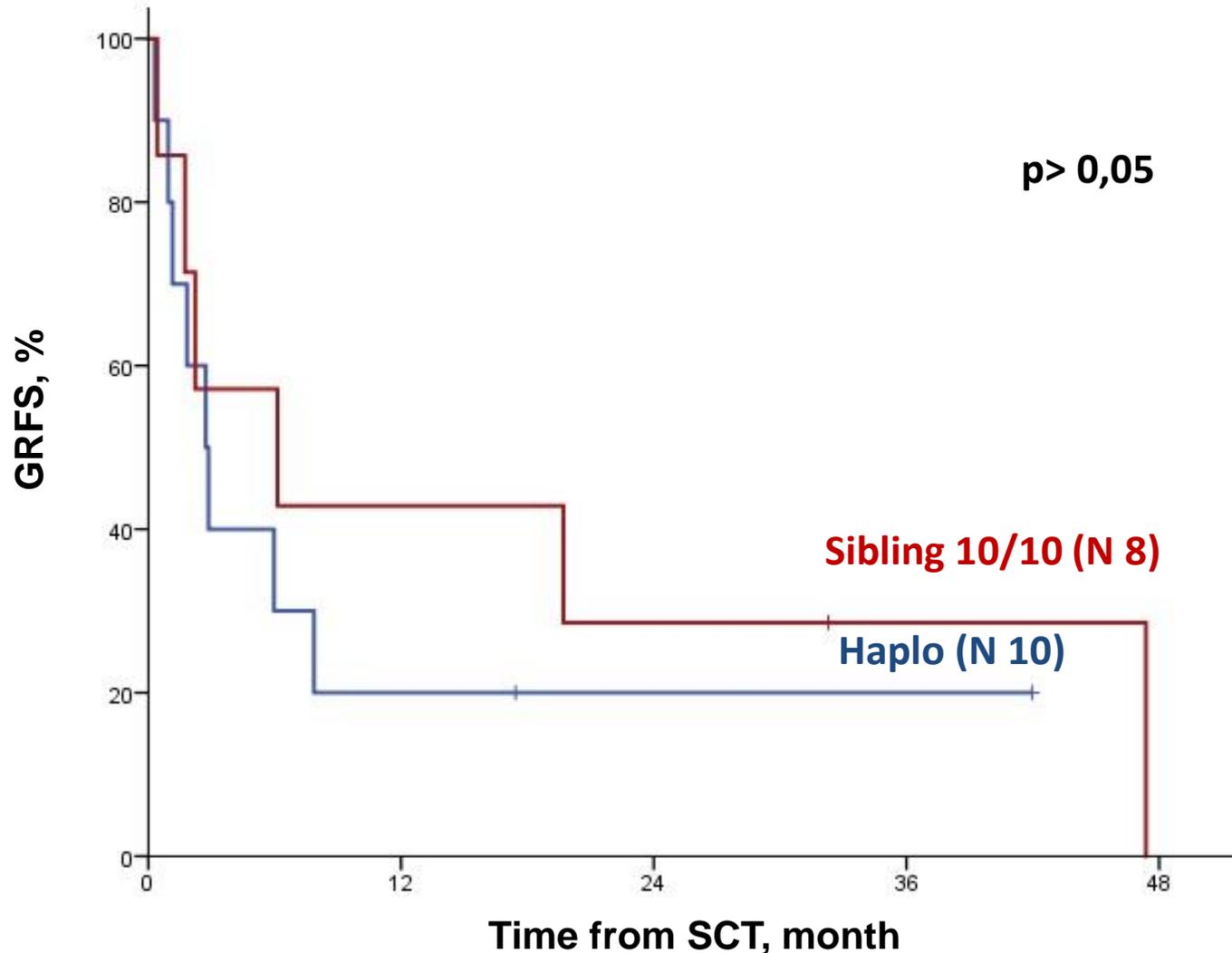


# Общая выживаемость пациентов с ХМЛ : гапло- и полностью совместимая



**Полностью совместимая ТКМ: 5/8 (62,5%) живы, медиана 26,7 мес (19-57)**  
**Гаплоидентичная ТКМ : 5/10 (50%) живы, медиана 32,2 мес (3,7-40,4)**

# GVHD-free Relapse-free survival



Sibling 10/10 : 1/7 (14%) pts has no signs of a./ch.GVHD or progression/relapse  
Haplo : 2/10 pts (20%) have no signs of a./ch.GVHD or progression/relapse

## Последнее стадирование - 3,5 года

Миелограмма - бласты 0,8%

Химеризм – полный донорский

Кариотип – 46,XY[20]

Экспрессия WT1 – НОРМА

Сохраняется костно-мозговая и молекулярная ремиссия, полный донорский химеризм

РТПХ слизистых оболочек (глаза)  
Без системной иммуносупрессивной терапии

Работает, женат, рождение ребенка в 2018 г



## Последнее стадирование 2 года 6 месяцев

Гемограмма – норма

Миелограмма - бласты 1%

Химеризм – полный донорский

Кариотип – 46,XY[20]

Экспрессия WT1 – норма

Сохраняется костно-мозговая и молекулярная ремиссия, полный донорский химеризм

Активных проявлений РТПХ нет

Работает, ведет активную жизни



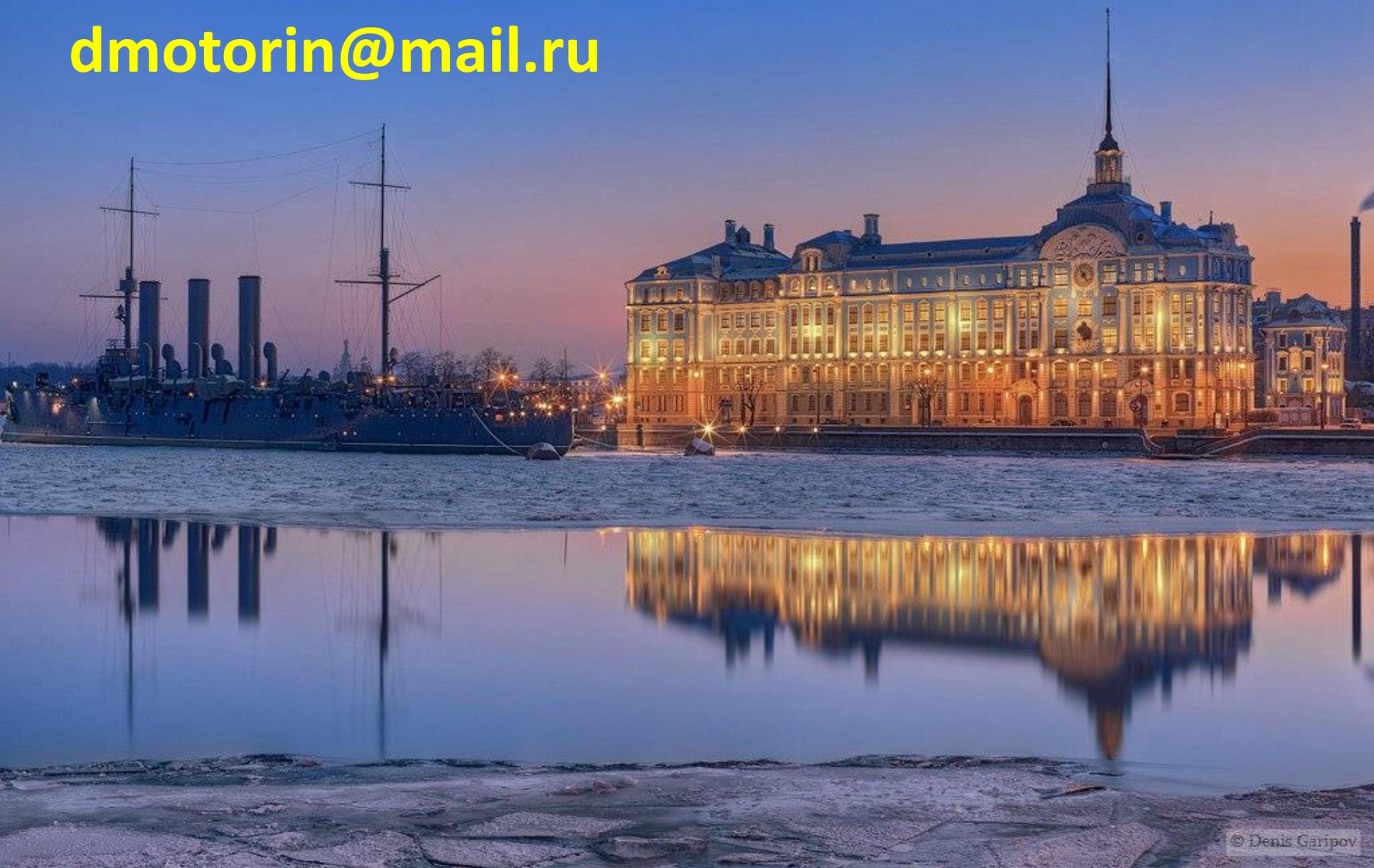
# Заключение: Гагло-ТКМ

- с использованием посттрансплантационного циклофосфана является эффективным методом лечения
- воспроизводима в российских условиях
- может быть применима в условиях дефицита времени
- Является хорошей базой для посттрансплантационной модулирующей и иммунотерапии

# ***В работе принимали участие:***

- **Моторин Д.В.**
- **Бадаев Р.Ш.**
- **Заммоева Д.Б.**
- **Бабенецкая Д.В.**
- **Ильина Н.А.**
- **Силина Т.О.**
- **Гиршова Л.Л.**
- **Сиордия Н.Т.**
- **Горюнова Е.Н.**
- **Романова Е.Г.**
- **Иванов В.В.**
- **Ломаиа Е.Г.**
- **Алексеева Ю.А.**
- **Зарицкий А.Ю.**

[dmotorin@mail.ru](mailto:dmotorin@mail.ru)



***Спасибо за внимание!***