



Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при незлокачественных заболеваниях

Киргизов Кирилл Игоревич

к.м.н., доцент

Красноярск, 10 сентября 2018 г.

Актуальность ТГСК при незлокачественных заболеваниях



- Встречаемость как у детей, так и у взрослых
- Схожая с ЗНО степень риска для жизни и инвалидизация
- Необходимость интенсификации терапии



*Данные European Society for Blood and Marrow Transplantation, перевод
Российского журнала детской гематологии и онкологии*

Актуальность ТГСК при незлокачественных заболеваниях



- Самые частые показания к ТГСК у детей – лейкозы, солидные опухоли, иммунодефициты, врожденные и приобретенные синдромы костномозговой недостаточности и болезни накопления

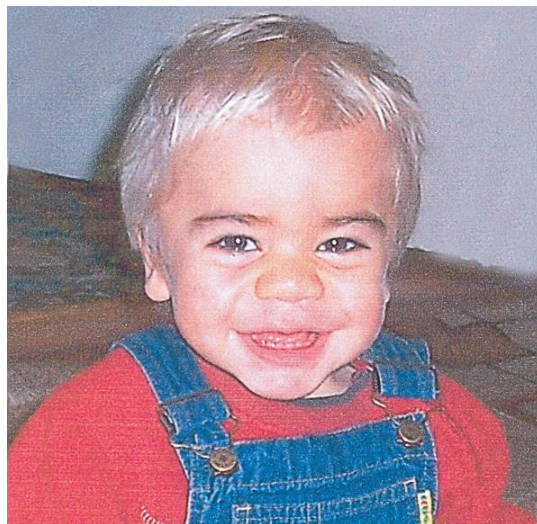


Данные European Society for Blood and Marrow Transplantation, перевод Российского журнала детской гематологии и онкологии

Мукополисахаридозы



- Группа метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (GAG, мукополисахаридов), вызванных недостаточностью лизосомных ферментов обмена гликозаминогликанов
- Заболевания связаны с наследственными аномалиями обмена, проявляются в виде «болезни накопления» и приводят к различным дефектам костной, хрящевой, соединительной тканей



Типичный вид пациента с МПС I типа

Мукополисахаридозы



Показания к ТГСК:

- I тип — синдром Гурлер: аутосомно-рецессивное заболевание *Laronidase не проникает через гемато-энцефалический барьер*
- II тип — синдром Хантера
- III тип — синдром Санфилиппо
- IV тип — синдром Моркио
- V тип — синдром Шейе
- VI тип — синдром Марото—Лами
- VII тип — синдром Слая

Мукополисахаридозы



- Требуется своевременная ТГСК для достижения положительного эффекта



*Положительная
динамика*



Мукополисахаридозы: ТГСК в РФ – 1



- Работа выполняется в рамках совместной рабочей группы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, РДКБ, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой
- Проанализировано 55 ТГСК (2004 – 2017)
- Медиана возраста: 24 месяца
- Миелоаблативный режим – 44 ТГСК, режим со сниженной интенсивностью – 11 ТГСК
- Доноры: родственный совместимый, неродственный совместимый
- Причины летальности: инфекции (4 пациента), TRALI-синдром (1 пациент)
- оРТПХ: II ст. – 17 пациентов, III-IV ст. – 3 пациента
- хрРТПХ: 5 пациентов (лимитированная форма)
- У 5 пациентов зафиксировано отторжение
- Период наблюдения 60 мес. (8-160 мес.), общая 5-летняя выживаемость – 81%.

Мукополисахаридозы: ТГСК в РФ – 2



- У всех пациентов с хорошей функцией трансплантата отмечалась положительная динамика по основному заболеванию
- Поздние эффекты: сердечно-сосудистая система – 9 пациентов, костная система – 16 пациентов, эндокринная система – 5 пациентов
- Поздние эффекты диагностированы в среднем через 15 мес. от ТГСК (3-27 мес.)
- У 4 пациентов развилась тяжелая легочная патология.
- У 80% пациентов отмечалось улучшение неврологической картины (нейрокогнитивные функции и общее развитие)

Аутоиммунные заболевания



Варианты терапии:

- Глюкокортикостероиды (ГКС)
- Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)
- Плазмаферез
- Иммуномодуляторы
- Цитостатики – митоксантрон, азатиоприн и другие
- Биологически активные агенты - блокаторы ФНО- α (Инфликсимаб, Адалimumаб, Этанерцепт), блокаторы дифференцировки Т-лимфоцитов
- Таргетные препараты: Ритуксимаб, Алемтузумаб
- Клеточная регуляторная терапия (МСК, Т-регуляторные клетки)
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Аутологичная, Аллогенная)

Аутоиммунные заболевания: линии терапии



Терапия первой линии

Кортикостероиды, ВВИГ, иммуномодуляторы (глатирамера-ацетат, интерферон- β)

Терапия второй линии

Митоксантрон, *азатиоприн* – хорошая эффективность, худший эффект у детей, осложнения – кардиомиопатия и вторичный лейкоз

Микофенолата мофетил – эффективность показана, повышенный риск инфекционных осложнений

Ритуксимаб – хорошая эффективность и широкое применение

Блокаторы ФНО- α – доказанная эффективность

Обе линии терапии могут подавлять течение АЗ путем блокирования ранней фазы воспаления, могут встречаться рефрактерные случаи

Аутоиммунные заболевания: линии терапии



Третья линия терапии: ограничения

Клинические исследования: Кладрибин, алемтузумаб, лаквинимод, окрелизумаб, даклизумаб.

Данные препараты тестировались только на небольших популяциях пациентов с АЗ, необходимость длительной иммуносупрессии.

Возможные опции 3-й линии:

- *Клеточная регуляторная терапия;*
- *Высокодозная ХТ с последующей реинфузией аутологичных стволовых клеток (Ауто-ТГСК);*
- *Алло-ТГСК*

Аутоиммунные заболевания: ТГСК



Первая Ауто-ТГСК в случае аутоиммунного заболевания – системный склероз (A. Marmont, 1993)

Первая Ауто-ТГСК в случае РС – РК. Burt, 1995

С 1996 года ТГСК обозначается как опция для пациентов имеющих длительную историю заболевания и имеющих обострения несмотря на длительное лечение.

В настоящий момент Европейской (EBMT) и Северо-Американской группами (NATHS) осуществлено более 5.000 ТГСК при АЗ



*Проф. А. Мармон
1918 – 2014*

Аутоиммунные заболевания: ТГСК – механизм действия



При Ауто-ТГСК – «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением толерантности

При Алло-ТГСК – «замена» иммунной системы (эффект «транспланта-против-аутоиммуннитета»)

Исследования среди пациентов после Ауто-ТГСК показали:

Нормализацию функции всей популяции лимфоцитов (в том числе уровня цитотоксических и хелперных Т-лимфоцитов, рост ИРИ);

«Переключение» Т и В лимфоцитов с клеток памяти (способных к аутоагрессии) на наивные клетки;

«Переобучение» клеток иммунной системы;

Нормализацию функции Т-регуляторов.

ТГСК при АЗ ЦНС у детей



	РС	Оптикомиелит
• Число пациентов, включенных в анализ	13	3
• Медиана возраста (до 18 лет)	16,7 ± 1,7 л.	12,7 ± 1,4 л.
• Пол	Ж 76,9% (n=10) М 23,1% (n=3)	Все - девочки
• Длительность заболевания до ТГСК	26,3 ± 9,3 мес.	19,2 ± 4,1 мес.
• Возраст дебюта	12,3 ± 1,7 л. (4-14)	10,2 ± 0,4 л. (8-11)

ТГСК при АЗ ЦНС у детей



Процедуры

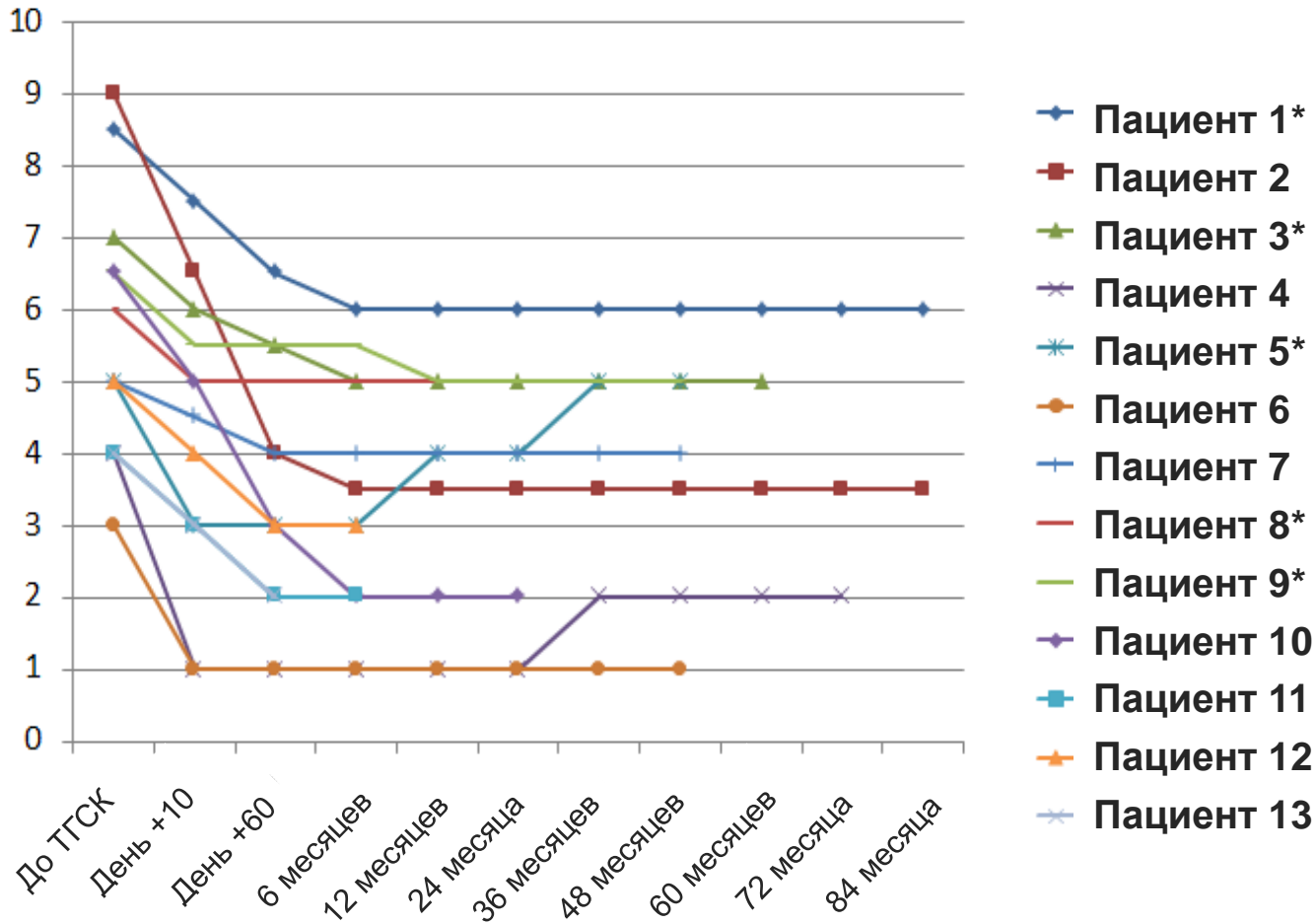
Мобилизация стволовых клеток: Циклофосфамид 2000 мг/м²., Г-КСФ

Режим кондиционирования: Циклофосфамид 200 мг/кг в 4 равных дозах в дни -5,-4,-3,-2 и АТГАМ (или эквивалент) 160 мг/кг в 4 равные дозы на дни -2,-1,+1,+2.

Реинфузия стволовых клеток: на день 0.

Стимуляция Г-КСФ: С +5 дня (целевое значение ANC – 500)

**Длительное наблюдение по протоколу
(мультидисциплинарная команда)**



Медиана наблюдения детей с РС – 48,7±2,4 мес. (10-84 мес.)

Пациенты	Возраст на момент ТГСК	EDSS на момент ТГСК	EDSS через 6 мес. После ТСГК	Осложнения	Восстановление лейкопозза
Пациент 1	17	8,5	6,0	Фебрильная нейтропения	+11
Пациент 2	17	9,0	3,5	Нет	+12
Пациент 3	17	7,0	5,0	Фебрильная нейтропения	+10
Пациент 4	16	4,0	1,0	Нет	+12
Пациент 5	17	5,0	3,0	Фебрильная нейтропения	+10
Пациент 6	16	3,0	1,0	Сывороточная болезнь	+11
Пациент 7	15	5,0	3,0	Нет	+10
Пациент 8	15	6,0	5,0	Сывороточная болезнь	+13
Пациент 9	17	6,5	5,5	Фебрильная нейтропения	+12
Пациент 10	16	5,0	2,0	Нет	+13
Пациент 11	17	4,0	2,0	Фебрильная нейтропения, цистит	+10
Пациент 12	16	5,0	3,0	Фебрильная нейтропения	+9
Пациент 13	16	4,0	2,0	Фебрильная нейтропения, сывороточная болезнь	+10

Иммунофенотипирование детей с РС до и после Ауто-ТГСК

Фаза исследования	До Ауто-ТГСК	После Ауто-ТГСК	Значимость различий
Показатель (%)			
CD3+	73,32 ± 8,32 [64,80;86,60]	69,76 ± 8,47 [55,10;77,40]	0,09
CD8+	30,87 ± 6,28 [23,70;39,10]	20,27 ± 5,19 [16,80;31,70]	0,004
CD4+	35,47 ± 4,65 [33,20;42,50]	39,89 ± 6,45 [35,20;45,50]	0,11
CD4+/CD8+	1,36 ± 0,84 [0,9;2,40]	2,2 ± 0,53 [1,90;2,80]	0,009
CD19+	11,59 ± 3,44 [7,20;19,70]	10,23 ± 3,27 [5,90;18,40]	0,46
CD16+CD56+	19,48 ± 5,38 [8,80;27,90]	20,69 ± 8,95 [10,28;32,40]	0,32
CD4+CD25+Foxp3+	1,38±0,86 [1,0;1,80]	3,56±1,53 [2,90;4,70]	0,0001

Увеличение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4+/CD8+ (p=0,009)

Увеличение уровня Т-регуляторов с 1,38±0,86% до 3,56±1,53% (p=0,0001)

Пациенты	Возраст на момент ТГСК	EDSS на момент ТГСК	EDSS на текущий момент	Поздние эффекты
Пациент 1	17	8,5	6,0	Сердечно-сосудистые, снижение фракции выброса
Пациент 2	17	9,0	3,5	Эндокринные
Пациент 3	17	7,0	5,0	Нет
Пациент 4	16	4,0	2,0	Сердечно-сосудистые (снижение фракции выброса), эндокринные (щитовидная железа)
Пациент 5	17	5,0	4,0	Сердечно-сосудистые, снижение фракции выброса
Пациент 6	16	3,0	1,0	Сердечно-сосудистые, снижение фракции выброса
Пациент 7	15	5,0	3,0	Сердечно-сосудистые, снижение фракции выброса
Пациент 8	15	6,0	5,0	Нет
Пациент 9	17	6,5	5,5	Эндокринные
Пациент 10	16	5,0	2,0	Нет
Пациент 11	17	4,0	2,0	Нет
Пациент 12	16	5,0	3,0	Нет
Пациент 13	16	4,0	2,0	Нет

Оптиеомиелит Девика



- Живы 2 пациента из 3-х (причина смерти – тяжелая аденовирусная инфекция)
- Не было тяжелых осложнений
- Медиана наблюдения $23 \pm 4,7$ мес. (1-60 мес.)
- У выживших пациентов отмечается положительная неврологическая картина
- *Поздние эффекты:*
 - Сердечно-сосудистая система (снижение ФВ) у двух пациентов
 - хрРТПХ (кожа) – 1 пациент

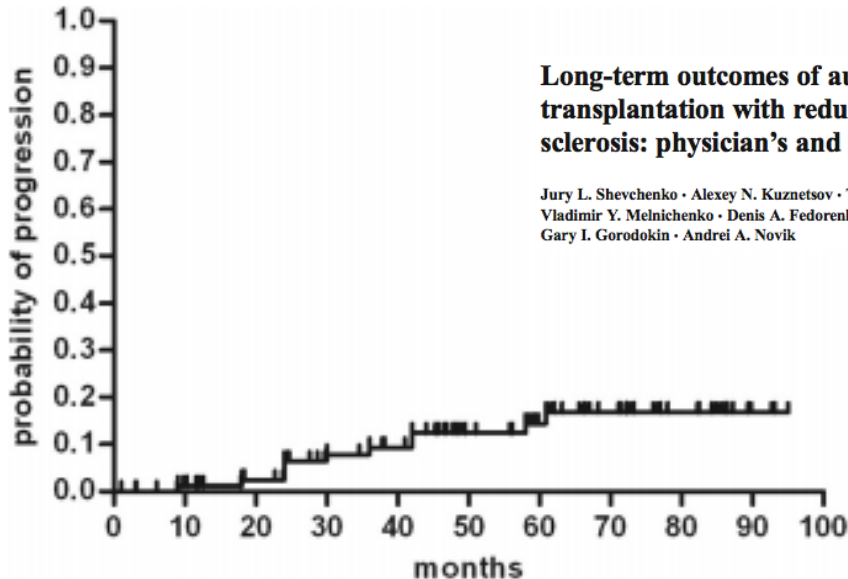
ТГСК при РС у взрослых



- Национальный медико-хирургический центр им. Пирогова (Институт гематологии и клеточной терапии) – В.Я. Мельниченко, Д.А. Федоренко
- Программа по ТГСК при РС у взрослых пациентов
- Терапия на базе режима BEAM



ТГСК при РС у взрослых



Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives

Jury L. Shevchenko · Alexey N. Kuznetsov · Tatyana I. Ionova ·
Vladimir Y. Melnichenko · Denis A. Fedorenko · Kira A. Kurbatova ·
Gary I. Gorodokin · Andrei A. Novik

*Кумулятивная вероятность рецидива – 16,7% при
медиане наблюдения 8 лет*

ТГСК при РС у взрослых



- НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (директор – Б.В. Афанасьев) – ТГСК при РС у взрослых
- До 2010 г. – ТГСК ВЕАМ
- С 2017 г. Циклофосфамид + АТГ
- Всего выполнено 50 ТГСК



Анемия Блекфана-Даймонда (АБД)



АБД впервые была описана в 1936 году как одна из редкой группы генетических заболеваний, известной как врожденные синдромы костно-мозговой недостаточности (ВСКМН)

Основные признаки:

- Предрасположенность к развитию костно-мозговой недостаточности
- Развитие врожденных дефектов
- **Склонность к злокачественным новообразованиям**

Как правило, презентация связана с цитопенией

АДБ - ретикулоцитопения с абсолютно нормальной миелоидной и мегакариоцитической дифференциацией и значительно сниженной эритроидной активностью костного мозга, которая презентировала в возрасте до 1 года

Лечение АБД



Терапевтические опции:

- Заместительная терапия + Хелация
- Кортикостероиды
- ТГСК
- Альтернативные методы: Лейцин

Показание к ТГСК:

- Стероид-рефрактерное или стероид-нетолерантное течение заболевания с трансфузионной зависимостью
- Наличие родственного донора

Наилучшие результаты при ТГСК в возрасте до 9 лет

www.nodgo.org

Клинические рекомендации (под редакций А.А. Масчана, Н.С. Сметаниной, М.А. Масчана, Дж. Липтона) + РЖДГиО №3 2014



«Триггерный» палец у пациента с анемией Даймонда-Блекфана с мутацией RPL5

ТГСК при АБД (РБДК)



Число пациентов – 3

Пациент 1

Возраст на момент ТГСК – 3 года, мальчик

Донор – родственный совместимый (мать)

Исход – смерть на +100 день (РТПХ+вирусные осложнения)

Пациент 2

Возраст на момент ТГСК – 5 лет, девочка

Донор – родственный совместимый (сестра)

Исход – жива, ТГСК без осложнений. Период наблюдения – 5 лет

Пациент 3

Возраст на момент ТГСК – 14 лет, мальчик

Донор – родственный совместимый (мать)

Исход – жив, выраженные осложнения ТГСК (РТПХ 3-4 ст.)

Потребовалась повторная ТГСК. Период наблюдения – 5 лет

Анемия Фанкони



Анемия Фанкони (АФ) – врожденное заболевание, впервые описанное в 1927 году Гуидо Фанкони

- Врожденные пороки развития
- Прогрессирующая костномозговая недостаточность
- Предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований

АФ - самый частый врожденный синдром костно-мозговой недостаточности: 1 на 100.000 живорожденных

Гематологические нарушения – развитие в детском возрасте: медиана – 7 лет

Риск развития **МДС/ОМЛ** и солидных опухолей составляет **90%** и **28%** соответственно к 30 годам

Фенотипические аномалии при АФ



- Меланино-подобная пигментация кожи (пятна «кофе с молоком»)
- Характерное «птичье лицо»
- Низкий рост
- Аномалии костей скелета (в особенности кистей рук и лучевых костей),
- Микроцефалия
- Аномалии ушей, сердца и почек



*Пятно «кофе с
молоком»*

Диагностика АФ



Выявлено 16 генов, ответственных за развитие АФ

Данные гены кодируют белки метаболических путей FA/BRCA –
> нарушение репарации специфических повреждений ДНК →
риск развития костно-мозговой недостаточности и
злокачественных новообразований.

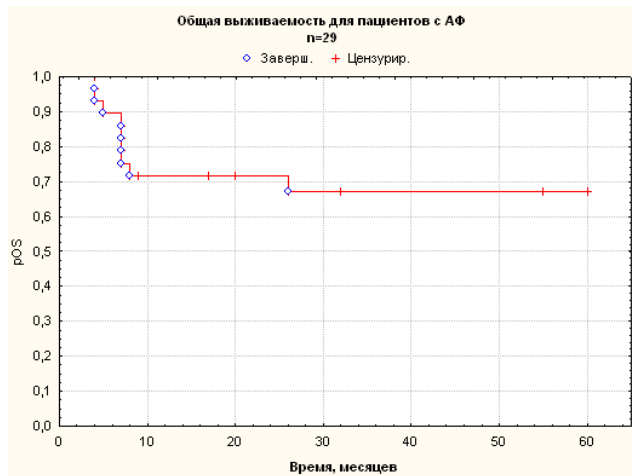
Диагностика:

- Повышение ломкости хромосом в лимфоцитах
- Цитометрия – повышенное накопление клеток в фазе G2/M
- Выявление нарушения убиквитинирования FANCD2 –
конечного компонента пути АФ

ТГСК при АФ



- Медиана наблюдения – 31,9 мес. (3,8-246 мес.)
- Причины смертей: комбинация РТПХ и инфекционных осложнений (n=5), инфекционные осложнения (n=3), острая и хроническая РТПХ (n=2), рак языка (n=1)



Поздние эффекты

Плоскоклеточный рак полости рта
через 11,9 и 19,2 лет:

- Пациент 1 – ПХТ без эффекта, отказ от операции
- Пациент 2 – жив после радикального оперативного лечения

ТГСК – как улучшить результаты?



Одним из важным компонентом посттрансплантационного ведения являются нутритивная поддержка, осуществляемая со следующими целями:

Питательные:

- ➡ Обеспечение пищевого статуса

Лечебные:

- ➡ Повышение переносимости химиотерапии
- ➡ Профилактика мукозитов
- ➡ Снижение септических осложнений
- ➡ Поддержка иммунной системы
- ➡ Модуляция биологических реакций

ТГСК – как улучшить результаты?



Одним из важным компонентов ведения пациентов после ТГСК являются диагностические мероприятия для инициации терапии внутривенными иммуноглобулинами:

- Рутинное исследование уровня IgG в сыворотке крови и коррекция в случае снижения ниже 500 мг/дл
- ПЦР-контроль виремии (обнаружение ЦМВ, ЭБВ-инфекции)
- Диагностика инфекционных агентов в различных средах и тканях организма
- Скрининг на ауто/аллоиммунные осложнения терапии
- Иные (например, ведение пациентов с опсоклонус-миоклонус синдромом и другое)

Заместительная терапия ВВИГ



На современном этапе «золотым стандартом» для заместительной терапии являются ВВИГ 4-го поколения:

- Сохранение молекул IgG и их свойств
- Высокая концентрация раствора (10%)
- Низкое содержание белковых фракций
- Полностью инактивированные
- Не содержат агрегатов IgG
- Широкий спектр антител

Нативная плазма:

- Содержание мономеров IgG менее 10 г/л
- Нахождение ЦИК
- Содержит эндотоксины
- Контаминация: HCV, HBs, CMV

ВВИГ при ТГСК: клинический пример



15 лет, жен., пароксизмальная ночная гемоглобинурия, апластическая анемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора (9/10)

Осложнения раннего посттрансплантационного периода: фебрильная нейтропения, мукозит

Восстановление гемопоэза на +20 день (замедленное восстановление эритроидного ростка)

+60 день – трансплантат функционирует (лейк – 4,0 тыс/мкл, гемоглобин – 82 г/л, тромб – 145 тыс/мкл)

+65 день – падение показателей гемограммы (гипофункция) – гемоглобин 78 г/л, тромб – 34 тыс/мкл (химеризм – 99,9% клеток имеют донорское происхождение). По результатам обследования ПКА. Начало терапии ГКС – парциальный ответ

+72 день – введение ВВИГ 10% 2 гр/кг

+77 день – в гемограмме: лейк – 3,4 тыс/мкл (без стимуляции), гемоглобин – 96 г/л, тромб – 86 тыс/мкл

ВВИГ в гематологии-онкологии



- Падение уровня IgG в сыворотке крови выявляется при многих видах химиотерапии, однако наибольший уровень редукции отмечается при использовании препарата Ритуксимаб (Анти-CD20 моноклональное антитело). Данный препарата применяется в терапии лимфом у детей и взрослых, лечении аутоиммунных заболеваний, EBV-виремии и т.п.¹
- Таким образом, при использовании данного препарата в протоколах ПХТ требует контроля уровня IgG и заместительной терапии²
- В настоящее время наиболее актуальным становится применение ВВИГ именно в профилактики вирусных инфекций так как зачастую данная группа препаратов является единственно возможной опцией³

1 – Guerin V. et al Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after Rituximab administration in children Transplantation 2008; 86 (9): 1322-3

2 - Hicks L.K. et al Rituximab purging and maintenance combined with auto-HSCT: long term molecular remission and hypogammaglobulinemia Bone Marrow Transplant 2009; 43 (9): 701-8

3 – Raanani P. et al Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis J Clin Oncol 2009; 27(5): 770-81

ВВИГ 10% - опыт РДКБ



- Опыт применения с января 2010 года
- Показания в контексте ТГСК:
 - Заместительная терапия при IgG ниже 500 мг/дл
 - Профилактика и терапия CMV: в комбинации с ганцикловиром или фоскавиром (клеточная терапия?)
 - Терапия Parvovirus B19
 - Профилактика и лечение РТПХ: комбинированная
 - Парциальная красноклеточная аплазия
 - Синдром Фишера-Эванса
 - Препараты – в основном Гамунекс, Привиджен

ВВИГ – статус пациента



Факторы риска пациента	Факторы риска ВВИГ					
	Нагрузка объемом	Содержание сахара	Содержание натрия	Осмолярность	pH	IgA
Сердечная недостаточность	X		X	X		
Нарушение функции почек	X	X	X	X		
Анти-IgA антитела						X
Риск тромбэмболических осложнений	X		X	X		
Диабет (предиабет)		X				
Пожилые пациенты	X	X	X	X		
Новорожденные/Дети	X		X	X	X	

Требования к ВВИГ



Высокая концентрация IgG

При более высокой концентрации IgG отмечается снижение нагрузки объемом, редукция рисков осложнений для пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, для пожилых людей (старше 60 лет) и детей (особенно новорожденных).

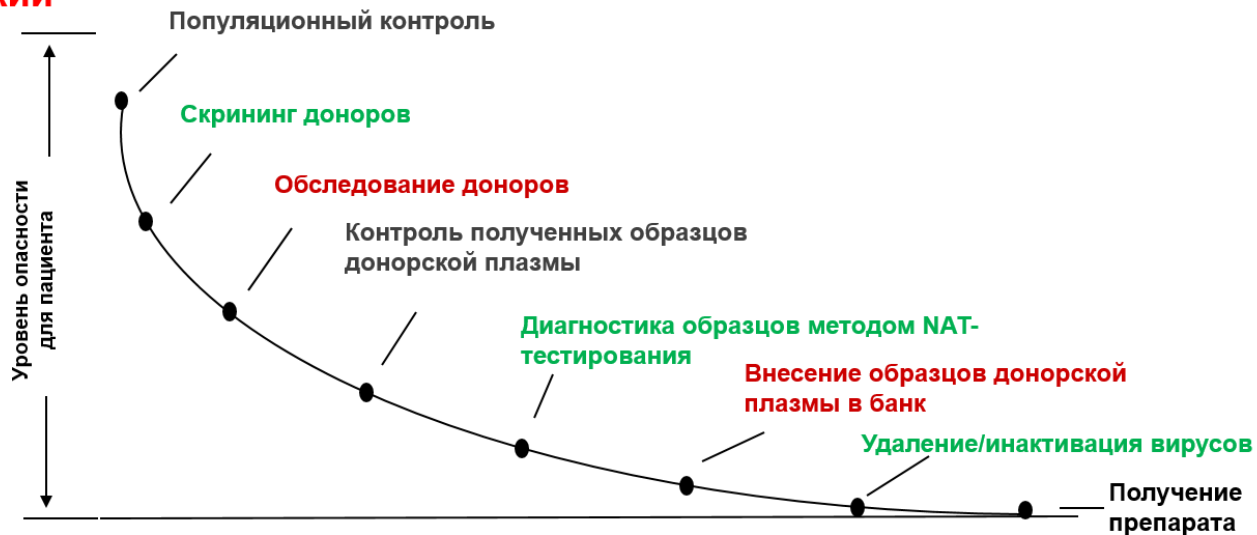
В контексте терапии при ТГСК высокая концентрация IgG дает следующие преимущества:

1. Снижение осложнений при почечной, сердечной недостаточности.
2. Интенсификация «тайминга» терапии при тяжелых случаях
3. Высокую степень комфорта и удобства для пациента

ВВИГ: скрининг при производстве



Высокий



Низкий

ВВИГ: как продлить «жизнь препарата»?



Комбинация:

- **L-пролин** в качестве стабилизирующего агента
- **Небольшой сдвиг pH в кислую сторону**

Повышает стабильность:

- **L-пролин** предотвращает агрегацию и фрагментацию IgG, а также изменения цвета раствора при хранении (пожелтение)
- Умеренная кислотность среды (pH 4.8) сохраняет большее число мономеров и препятствует агрегации и фрагментации IgG, сохраняя специфическую активность антител

Польза для практики:

- **Длительное хранение и стабильность** (3 года!) без необходимости холодильника
- Возможность немедленного использования

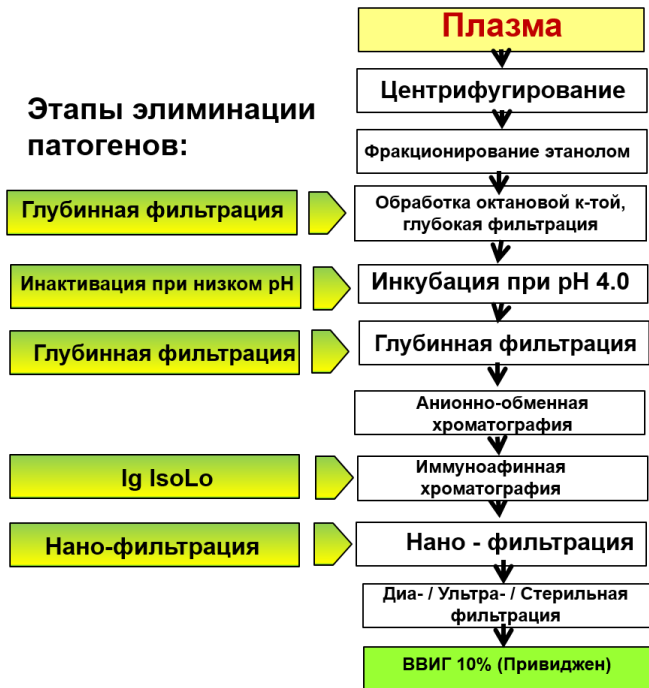


*Сравнение препаратов
в зависимости от срока
хранения*

Производство ВВИГ



Этапы элиминации патогенов:



> 50% IgG

> 90% IgG

> 98% IgG

↓анти-А и анти-В агглютининов

Нано - фильтрация



www.nodgo.org/journal

О визите на завод CSL



Благодарю за внимание!