

DOI: 10.15690/onco.v6i2.2023

Н.Н. Субботина, И.С. Долгополов, В.В. Дайлидите,
В.К. Бояршинов, Г.Л. Менткевич

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Российская Федерация

Реакция «трансплантат против хозяина» после гаплоидентичной родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями, режимы профилактики и влияние на противоопухолевый эффект: ретроспективное когортное исследование

Обоснование. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является основной причиной летальности, не связанной с рецидивом заболевания у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Актуальными остаются вопросы профилактики РТПХ при трансплантациях от альтернативных доноров и клинического разделения РТПХ и эффекта «трансплантат против опухоли». **Цель исследования** — определить частоту развития и степень тяжести РТПХ, возникающей у детей с онкологическими заболеваниями после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), провести корреляцию между хронической РТПХ и противоопухолевым эффектом трансплантата, сравнить режимы профилактики РТПХ, основанные на различных ингибиторах кальциневрина. **Методы.** В ретроспективном когортном исследовании произведена оценка РТПХ по современным критериям у 74 реципиентов гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток от родственных доноров в период с 2001 по 2018 г. Влияние развития хрРТПХ на результат ТГСК оценивали у 23 пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и 15 пациентов с солидными опухолями. Частоту развития тяжелой РТПХ измеряли в группах пациентов, получавших циклоспорин А или такролимус. **Результаты.** Частота развития тяжелой острой РТПХ (III–IV ст.) составила в нашей работе 15%, распространенной тяжелой хрРТПХ — 12%. Замена в режиме профилактики циклоспорина А на такролимус привела к снижению тяжелой оРТПХ с 21 до 9% и к полной элиминации распространенной хрРТПХ тяжелого течения. Развитие контролируемой хрРТПХ ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов с 48,7 до 30,0% и повышением общей выживаемости с 46,5 до 80,8% у пациентов с ОМЛ. Клинически значимого влияния хрРТПХ на снижение частоты рецидивов солидных опухолей после ТГСК выявлено не было. **Заключение.** Частота развития тяжелых форм РТПХ в нашей работе соответствует мировой при проведении ТГСК от альтернативных доноров; с переходом профилактики с циклоспорина А на такролимус она снизилась. Для пациентов с ОМЛ выявлена прямая корреляция между развитием контролируемой хрРТПХ и улучшением результатов ТГСК. При солидных опухолях эффект «трансплантат против опухоли» практически не реализуется.

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, неманипулированный трансплантат, реакция «трансплантат против хозяина», эффект «трансплантат против опухоли», ингибиторы кальциневрина.

(Для цитирования: Субботина Н.Н., Долгополов И.С., Дайлидите В.В., Бояршинов В.К., Менткевич Г.Л. Реакция «трансплантат против хозяина» после гаплоидентичной родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями, режимы профилактики и влияние на противоопухолевый эффект: ретроспективное когортное исследование. *Онкопедиатрия*. 2019;6(2):113–122. Doi: 10.15690/onco.v6i2.2023)

113

ОБОСНОВАНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является характерным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(ТГСК) и основной причиной летальности пациентов после ТГСК, не связанной с рецидивом основного заболевания. Наибольшее значение РТПХ приобретает в контексте ТГСК от частично совместимых по

главному комплексу гистосовместимости (human leukocyte antigens, HLA) доноров, особенно если из трансплантата не удаляются иммунокомпетентные клетки. Подобные трансплантации начали выполняться в 80-х гг. прошлого столетия в связи с тем, что совместимый родственный донор находился лишь у незначительной части пациентов, нуждающихся в аллогенной ТГСК. Опасения исследователей получить в посттрансплантационном периоде тяжелую РТПХ послужили основой для разработки методов элиминации донорских иммунокомпетентных клеток из трансплантата [1–3]. Впоследствии сформировалась целая индустрия клеточного процессинга в рамках подготовки к ТГСК от альтернативных доноров. Однако, чем эффективнее была очистка материала от иммунокомпетентных клеток донора, тем менее полноценным было восстановление иммунитета у пациента после ТГСК,

что в первую очередь привело к повышению смертности от инфекций [4, 5]. Раннее восстановление клеточного иммунитета важно для осуществления контроля за опухолью у пациента. Являясь причиной РТПХ, феномен иммунологического конфликта между иммунной системой донора и тканями реципиента лежит в основе противоопухолевого эффекта трансплантата (реакция «трансплантат против опухоли») [6, 7]. Основываясь на этом знании, с 90-х годов прошлого века в НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра началась работа по проведению гаплоидентичной родственной ТГСК детям со злокачественными опухолями крайне высокого риска [8].

Взаимосвязь между развитием РТПХ в посттрансплантационном периоде и противоопухолевым эффектом трансплантата была показана и в ряде зарубежных клинических исследований

Natalia N. Subbotina, Igor S. Dolgoplov, Vidmante V. Daylidite,
Vasiliy K. Boyarshinov, George L. Mentkevich

Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

«Graft-Versus-Host» Disease after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Relative Donors in Children with Cancer, Prophylaxis Regimens and Correlation with «Graft-Versus-Tumor» Effect: a Retrospective Cohort Study

Background. «Graft-versus-host» disease (GVHD) is a major complication of allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), the main cause of non-relapse mortality. The actual problems of alternative donors HSCTs are GVHD prophylaxis and its distinction from «graft-versus-tumor» (GVT) effect. **Objective.** Assessment of incidence and severity of GVHD in children with very high-risk cancer after non-T-depleted haplo-HSCT; searching some correlation between controlled chronic GVHD (chGVHD) and GVT effect after HSCT, compare cyclosporine (CSA) and tacrolimus based GVHD prophylaxis. **Methods.** We provided the GVHD assessment in 74 recipients of haplo-HSCs from relatives since 2001 till 2018 in retrospective cohort study. Effect of chGVHD on the HSCT results was assessed in 23 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 15 patients with solid tumors. We analyzed the incidence of severe acute and chronic GVHD in patients who received CSA or tacrolimus-based prophylaxis. **Results.** The incidence of severe aGVHD in our study was 15%, chGVHD — 12%. Switch CSA to tacrolimus resulted in reduction of severe aGVHD from 21% to 9% and full elimination of severe extensive chGVHD. Controlled chGVHD after haplo-HSCT was associated with relapse reduction from 48.7% to 30% and improvement of overall survival (OS) from 46.5% to 80.8% in patients with AML. We haven't seen any clinically significant antitumor effect of graft in patients with solid tumors. **Conclusion.** In our study the incidence of severe GVHD corresponds to world data after HSCTs from alternative donors, it went down after switch from CSA to tacrolimus. We found some correlation between controlled chGVHD development and HSCT results improvement in patients with AML. The GVT effect of haplo-graft in solid tumors is almost absent.

Key words: haploidentical hematopoietic stem cells transplantation, unmanipulated graft, «graft-versus-host» disease, «graft-versus-tumor» effect, calcineurin inhibitors.

(For citation: Subbotina Natalia N., Dolgoplov Igor S., Daylidite Vidmante V., Boyarshinov Vasiliy K., Mentkevich George L. «Graft-Versus-Host» Disease after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Relative Donors in Children with Cancer, Prophylaxis Regimens and Correlation with «Graft-Versus-Tumor» Effect: a Retrospective Cohort Study. *Oncopediatria*. 2019;6(2):113–122. Doi: 10.15690/onco.v6i2.2023)

у детей и взрослых, однако эти исследования касаются в основном реципиентов HLA-совместимых ГСК от неродственных доноров [9–12]. При всем разнообразии методик клеточной селекции/деплеции добиться клинически значимого разделения РТПХ и противоопухолевого эффекта трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время не представляется возможным. Поэтому залогом успешной трансплантации является поддержание в посттрансплантационном периоде донорской иммунной системы на уровне, достаточном для осуществления противоопухолевого эффекта, но при этом не вызывающем тяжелой РТПХ [13]. Выбор наиболее эффективной фармакологической профилактики тяжелых форм РТПХ является, таким образом, актуальной задачей.

Цель исследования — оценка РТПХ у детей со злокачественными заболеваниями крайне неблагоприятного течения после трансплантации гаплоидентичных неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток от родственных доноров, а также оценка корреляции РТПХ с противоопухолевым эффектом трансплантата. Дополнительно оценивалась эффективность различных ингибиторов кальциневрина в профилактике РТПХ в посттрансплантационном периоде.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование с ретроспективным анализом данных.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва; далее НИИ ДОГ).

В исследовании проведен анализ 74 случаев гапло-ТГСК детям и подросткам с 2001 по 2018 г. Медиана времени наблюдения за пациентами с солидными опухолями составила 6,7 (0,5–44,0) мес, за пациентами с гемобластомами — 56,6 (3,1–182,8) мес.

Критерии соответствия

Диагностические критерии

В исследование включали пациентов в возрасте от 1 до 19 (медиана 10) лет с различными онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза. Всем пациентам проводилась аллогенная ТГСК от родственных доноров без применения аппаратных методов клеточной селекции или деплеции трансплантата.

Выбор режима кондиционирования

Большинству пациентов независимо от диагноза перед трансплантацией гаплоидентичных гемопоэ-

тических стволовых клеток мы проводили режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Режим кондиционирования сочетал в себе бусульфан в дозе 8 мг/кг (либо треоосульфат 36 000 мг/м²), флюдарабин 180 мг/м² (либо циклофосфамид 120 мг/кг) и антитимоцитарный глобулин 40 мг/кг. В последние годы подход к режимам кондиционирования стал более дифференцированным и зависит от диагноза, распространенности и статуса заболевания на момент трансплантации. Мы стали применять более интенсивные режимы кондиционирования для пациентов с острым лимфобластным лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом и миелодиспластическим синдромом, добавляя к стандартному режиму второй алкилирующий агент, либо вводя в «режиме окна» перед алкилирующими агентами блок, состоящий из комбинации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, флюдарабина и цитарабина.

Характеристика трансплантата

В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток мы применяли лейкоферезный продукт, полученный у донора после четырехдневной стимуляции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. Медиана количества переливаемых от донора клеток составила 6,7 (1,3–35,0)×10⁶ кл./кг веса реципиента по CD34+ и 2,4 (0,7–5,1)×10⁸ кл./кг по CD3+. Мы проводили лишь химическую функциональную деплецию CD3+-лимфоцитов, которая представляла собой введение в коллекционный мешок с гемопоэтическими стволовыми клетками винкристина и метилпреднизолона в установленных протоколом дозах и инкубацию при комнатной температуре в течение 30 мин.

Профилактика РТПХ

Профилактика РТПХ осуществлялась с помощью ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А — до 2010 г., такролимус — после 2010 г.), коротким курсом метотрексата в низкой дозе и введением антитимоцитарного глобулина в посттрансплантационном периоде. Циклоспорин А в разовой дозе 1,5 мг/кг или такролимус в разовой дозе 0,0125 мг/кг вводились внутривенно капельно в течение 2–3 ч дважды в сутки начиная с -1-го дня. Постоянно проводился мониторинг концентрации ингибиторов кальциневрина в крови. Рекомендованная терапевтическая концентрация циклоспорина А составляла 200±50 нг/мл, такролимуса — 5–15 нг/мл. После восстановления гемопоза при адекватном контроле РТПХ и отсутствии кишечной токсичности пациенты переводились на пероральный прием препаратов. Метотрексат вводился внутривенно струйно однократно в сутки в дозе 10 мг/м² на +1-й и +3-й дни, а также в дозе 5 мг/м² на +6-й день. Антитимоцитарный глобулин в дозе 10 мг/кг вводился внутривенно капельно на +1-й день.

Оценка РТПХ

Частоту развития острой РТПХ исследовали среди всех пациентов, которые восстановили лейкоциты после ТГСК. Хроническую РТПХ оценивали у больных, переживших день +100 после ТГСК и имевших частичный или полный донорский химеризм.

Лечение РТПХ

После дебюта РТПХ в посттрансплантационном периоде пациентам назначали глюкокортикостероиды в дозе 1–2 мг/кг в сутки с постепенной отменой их после купирования симптоматики. Одновременно с назначением глюкокортикостероидов к плановой иммуносупрессивной терапии добавляли микофенолат мофетил (*Mycophenolate mofetil*) в средней дозе 30 мг/кг в сут. В случае недостаточного контроля за РТПХ применяли альтернативные методики лечения: экстракорпоральный фотоферез, курсовые дозы глюкокортикостероидов, введение антитимоцитарного глобулина, циклофосфида, анти-CD20, анти-TNF α .

Подбор участников в группы

В исследовании производили оценку РТПХ у пациентов, получавших в качестве профилактики циклоспорин А и такролимус.

Целевые показатели исследования**Основной показатель исследования**

Для оценки результатов произведен анализ частоты развития у пациентов в посттрансплантационном периоде острой (о) РТПХ по степени тяжести и хронической (хр) РТПХ по распространенности и степени тяжести.

Дополнительные показатели исследования

В работе произведены анализ вероятности развития рецидива и оценка общей выживаемости у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) в зависимости от развития у них контролируемой хрРТПХ в посттрансплантационном периоде. У пациентов с солидными опухолями оценивали взаимосвязь длительного противоопухолевого эффекта трансплантата с развитием хрРТПХ. Кроме того, анализировали частоту развития и тяжесть оРТПХ и хрРТПХ у реципиентов в зависимости от применяемых у них ингибиторов кальциневрина для профилактики РТПХ.

Методы измерения целевых показателей

Оценку острой РТПХ производили согласно принятым Международным модифицированным критериям Keystone [14]. Для оценки хронической РТПХ мы применяли клинико-патологическую классификацию, используемую группой исследователей в Сиэтле (США) при ретроспективном анализе собственных больных в позднем посттрансплантационном периоде [15]. Одновременно с этим мы стадировали хроническую РТПХ по классифи-

кации, предложенной Рабочей группой по РТПХ Международного регистрационного комитета по трансплантации костного мозга [16]. Целевые показатели устанавливали на основании данных первичной медицинской документации.

Этическая экспертиза

Не планировалась и не проводилась.

Статистические процедуры**Принципы расчета размера выборки**

Предварительный расчет размера выборки не производился.

Статистические методы

Статистический анализ данных проведен на персональном компьютере с использованием программы «Статистический пакет для социальных наук» SPSS v. 21 (IBM, США). Оценка выживаемости выполнена путем построения кривых по методу Каплана–Майера. «Нулевой» точкой считался день проведения аллогенной ТГСК. Количественные данные представлены в виде медианных значений, минимальных и максимальных абсолютных значений, а также в виде частотных характеристик. Сравнение кривых выживаемости проведено методом long-rank, значимой считалась разница менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ**Формирование выборки исследования**

Произведен анализ доступных данных первичной медицинской документации пациентов, получивших аллогенную гаплоидентичную ТГСК.

Характеристики выборки (групп) исследования**исследования**

В исследовании проанализированы данные первичной медицинской документации 74 пациентов: 59 (80%) пациентов со злокачественными заболеваниями крови и 15 (20%) пациентов с солидными опухолями. Распределение по диагнозам всей группы пациентов, получавших аллогенную ТГСК, представлено в табл.

Оценка оРТПХ производилась у 65 (88%) пациентов, восстановивших в посттрансплантационном периоде устойчивое донорское кроветворение. Хроническая РТПХ оценивалась у 50 пациентов, переживших 100 дней после трансплантации и сохранивших донорское кроветворение.

Для анализа корреляции между РТПХ и противоопухолевым эффектом трансплантата были отобраны пациенты, получившие ТГСК в статусе клинико-гематологической ремиссии ОМЛ, у которых был возможен анализ хрРТПХ. Группу составили 23 пациента, из них у 13 (57%) признаков клинически значимой хрРТПХ не наблюдалось, у 10 (43%) регистрировались признаки хрРТПХ разной степени выраженности. Обе группы были сравнимы по соотношению пациентов

Таблица. Распределение по диагнозам пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Table. Diagnoses of patients who got haematopoietic stem cell transplantation

Диагноз		Число пациентов (%)
Гемобластозы	Острый миелобластный лейкоз	27 (36)
	Острый лимфобластный лейкоз	13 (18)
	Хронический миелоидный лейкоз	4 (5)
	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	8 (10)
	Миелодиспластический синдром	2 (3)
	Неходжкинская лимфома	4 (5)
	Лимфома Ходжкина	1 (2)
Всего	59 (80)	
Солитарные опухоли	Нейробластома	8 (10)
	Саркома Юинга	5 (7)
	Гепатобластома	1 (2)
	Меланома	1 (2)
Всего	15 (20)	
Итого	74 (100)	

«относительно благоприятного» и «крайне неблагоприятного» прогноза.

Мы провели сравнение частоты развития оРТПХ и хрРТПХ в группах пациентов, получавших в качестве профилактики РТПХ после гапло-ТГСК различные ингибиторы кальциневрина. Группы сравнения при анализе оРТПХ составили 33 пациента, которым назначали профилактику циклоспорином А, и 32 пациента, получавших профилактику такролимусом. Группы сравнения при анализе хрРТПХ составили 26 пациентов, которым назначали профилактику циклоспорином А, и 29 пациентов, получавших профилактику такролимусом.

Основные результаты исследования

У 27 (42%) из 65 пациентов была зарегистрирована оРТПХ I степени, у 14 (21,5%) — II, у 8 (12%) — III, у 2 (3%) — IV степени; у 14 (21,5%) реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток признаков оРТПХ не отмечено (рис. 1). Частота развития тяжелой оРТПХ, составила, таким образом, 15%.

Признаки хрРТПХ после 100 дней от гаплоидентичной ТГСК развились у 21 (42%) пациента, у 29 (58%) признаков хрРТПХ на этом же сроке не отмечено. У 12 человек из 21 РТПХ имела распространенный характер: у 6 проявления ее были слабо/умеренно выраженными, у 6 имелись клинически значимые серьезные проявления процесса, требовавшие дополнительной иммуносупрессивной терапии. В 8 (75%) из 12 случаев развитие распространенной хрРТПХ произошло у пациентов после запланированной ранней редукции/отмены имму-

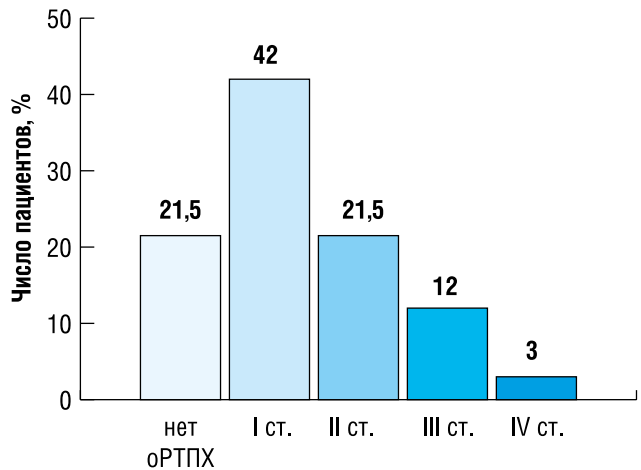


Рис. 1. Частота развития оРТПХ у пациентов после гапло-ТГСК, восстановивших устойчивое донорское кроветворение

Примечание. оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 1. Incidence of aGVHD after haplo-HSCT in patients with established donor-derived haemopoiesis

Note. aGVHD (oRTPH) — acute «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical haematopoietic stem cell transplantation.

носупрессивной терапии ввиду высокого риска прогрессирования онкологического заболевания. У 9 реципиентов хрРТПХ носила локальный характер, проявления ее во всех случаях были слабо/умеренно выраженными (рис. 2).

**Дополнительные результаты исследования
Анализ хрРТПХ и результатов ТГСК
у пациентов с ОМЛ**

У пациентов с ОМЛ, как у наиболее моноформной группы детей с лейкозами, получивших алло-ТГСК, мы посчитали интересным проанализировать корреляцию иммунологических эффектов «трансплантат против хозяина» и «трансплантат

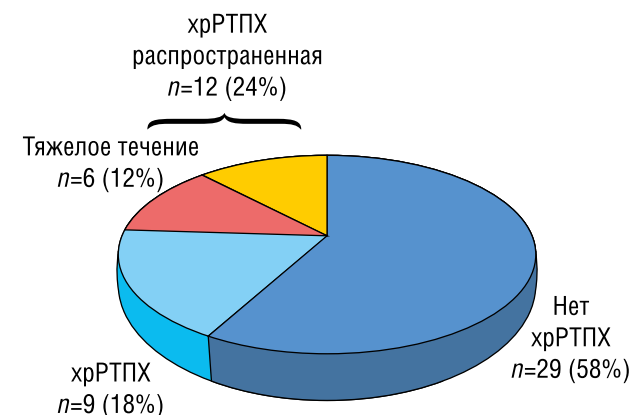


Рис. 2. Частота развития и выраженность хрРТПХ у пациентов, получивших гапло-ТГСК

Примечание. хрРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 2. Incidence and severity of chGVHD in patients after haplo-HSCT

Note. chGVHD (xpRTPH) — chronic «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical stem cells transplantation.

против опухоли». У 13 пациентов, у которых в посттрансплантационном периоде не развилась хрРТПХ, зарегистрировано 5 рецидивов; у 10 пациентов, имевших клинические признаки хрРТПХ, — 3 рецидива. Одному пациенту из первой группы по поводу рецидива было проведено повторное лечение и выполнена вторая гапло-ТГСК от того же донора. После второй ТГСК у ребенка в течение первого года установилась хрРТПХ средней степени тяжести с постепенной положительной динамикой на фоне иммуносупрессивной терапии. На момент написания работы пациент находится в ремиссии в течение 25 мес после повторной ТГСК, проявления хрРТПХ у него минимальны и клинически незначимы. Кумулятивная частота рецидива для пациентов с ОМЛ, у которых в посттрансплантационном периоде развивается/не развивается хрРТПХ, представлена на рис. 3.

Отдельно анализировать частоту развития рецидивов не совсем верно, поскольку интегральным показателем результата лечения все же является фактор, жив пациент или умер. Наличие РТПХ, безусловно, должно отражаться на летальности, связанной с лечением и, как следствие, на общей выживаемости, поэтому мы посчитали необходимым сравнить общую выживаемость в двух подгруппах пациентов. Ниже представлены кривые общей выживаемости пациентов анализируемой группы в зависимости от наличия/отсутствия у них хрРТПХ

Вероятность развития рецидива ОМЛ

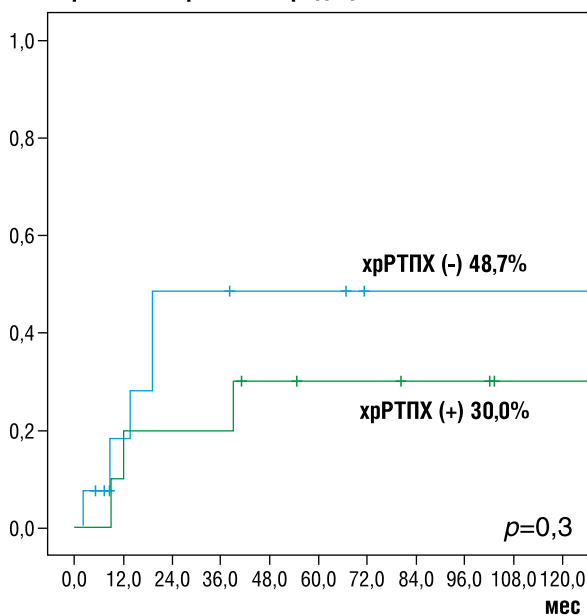


Рис. 3. Вероятность развития рецидива ОМЛ у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия у них хрРТПХ

Примечание. ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, хрРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина», алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 3. Relapse incidence of AML after allo-HSCT according to presence or absence of chGVHD

Note. AML (OML) — acute myeloid leukemia, allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, chGVHD (xpRTPX) — chronic «graft-versus-host» disease.

Общая выживаемость

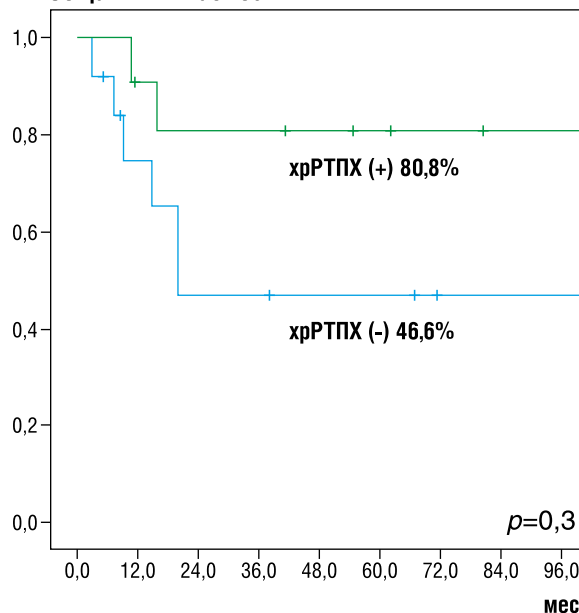


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с острым миелобластным лейкозом, получивших алло-ТГСК в ремиссии в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков хрРТПХ

Примечание. алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, хрРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина».

Fig. 4. Overall survival of patients transplanted in CR of AML according to presence or absence of chGVHD

Note. CR — complete remission, AML — acute myeloid leukemia, chGVHD (xpRTPX) — chronic «graft-versus-host» disease.

в посттрансплантационном периоде. Результаты лечения оказались лучше у пациентов, имеющих хрРТПХ контролируемого течения, при этом период наблюдения за пациентами достаточно продолжительный. Так, восьмилетняя общая выживаемость пациентов, имевших признаки хрРТПХ, составила 80,8%, не имевших хрРТПХ — 46,6% (рис. 4).

Анализ хрРТПХ и результатов ТГСК у пациентов с солидными опухолями

Нам удалось достичь длительного безрецидивного течения/стабилизации опухоли лишь у 3/12 (25%) пациентов, не погибших в ранние сроки после ТГСК от осложнений терапии. У одной пациентки с диссеминированным рецидивом саркомы Юинга после проведения гапло-ТГСК и терапии дендритными вакцинами отмечались признаки клинически значимой хрРТПХ, которая в конечном итоге послужила причиной гибели через 22 мес после гапло-ТГСК на фоне сохраняющегося полного эффекта в отношении опухоли. Еще один пациент с аналогичным диагнозом находился без признаков опухолевой прогрессии в течение 7,5 мес после гапло-ТГСК, после чего у него был констатирован рецидив заболевания с поражением легких. С помощью хирургического удаления метастазов и последующей иммунотерапии дендритными вакцинами удалось удерживать у пациента состояние стабилизации опухоли в течение последующих 24 мес,

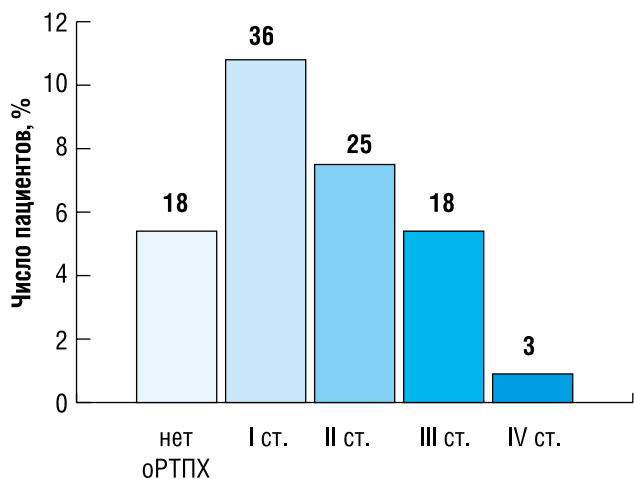


Рис. 5. Частота развития oRTPX у пациентов после гапло-ТГСК, получавших профилактику циклоспорином А

Примечание. oRTPX — острая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 5. Incidence of aGVHD after haplo-HSCT in patients who got cyclosporine based prophylaxis

Note. aGVHD (oRTPX) — acute «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical hematopoietic stem cells transplantation.

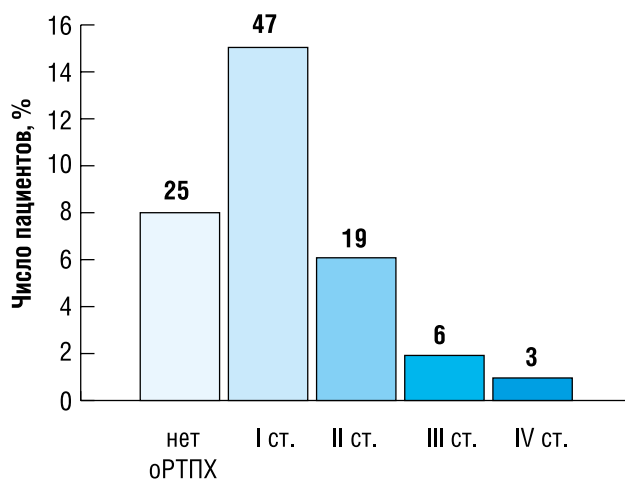


Рис. 6. Частота развития oRTPX у пациентов после гапло-ТГСК, получавших профилактику такролимусом

Примечание. oRTPX — острая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 6. Incidence of aGVHD after haplo-HSCT in patients who got tacrolimus based prophylaxis

Note. aGVHD (oRTPX) — acute «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical hematopoietic stem cells transplantation.

после чего было констатировано бурное прогрессирование опухоли, и пациент погиб спустя 33 мес после алло-ТГСК. Признаков РТПХ у данного пациента не наблюдалось. Третий пациент с диссеминированной нейробластомой, достигнув полного ответа по опухоли лишь после гапло-ТГСК, находился в ремиссии в течение 40 мес, после чего было констатировано бурное прогрессирование заболевания, и пациент погиб. Прогрессирование заболевания послужило причиной гибели большинства (75%) пациентов с солидными опухолями, ни у одного из них не отмечено развития хрРТПХ после трансплантации.

Анализ РТПХ при ее профилактике различными ингибиторами кальциневрина

У 12 (36%) пациентов из 33 группы циклоспорина А была зарегистрирована oRTPX I степени, у 8 (25%) — II, у 6 (18%) — III, у 1 (3%) — IV; у 6 (18%) реципиентов признаков oRTPX не отмечено (рис. 5).

У 15 (47%) пациентов из 32 группы такролимуса была зарегистрирована oRTPX I степени, у 6 (19%) — II, у 2 (6%) — III, у 1 (3%) — IV; у 8 (25%) реципиентов признаков oRTPX не отмечено (рис. 6). Тяжелая oRTPX (III–IV ст.) зарегистрирована у 21% реципиентов гапло-ГСК, получавших профилактику циклоспорином А, и у 9% пациентов, получавших профилактику такролимусом ($p=0,57$). Таким образом, можно говорить о некоторой тенденции к снижению частоты тяжелой oRTPX у пациентов после гаплоидентичной ТГСК, получавших профилактику такролимусом, по сравнению с циклоспорином А.

У 12/26 (46%) пациентов, получавших профилактику циклоспорином А, у которых проводился анализ хрРТПХ, регистрировались явления хрРТПХ,

в т.ч. у 5 (19%) в виде распространенного процесса тяжелого течения (рис. 7). У 10/29 (34%) пациентов, получавших профилактику такролимусом и у кого оценивалась хрРТПХ, зарегистрирован распространенный процесс среднетяжелого течения. Тяжелых форм хрРТПХ в этой группе пациентов не было (рис. 8). Важно при этом отметить, что у 7 (24%) из 29 пациентов, получавших профилактику такролимусом, проводился интенсифицированный режим кондиционирования. Всем пациентам, получавшим циклоспорин А, мы проводили режим кондиционирования со сниженной интенсивностью.

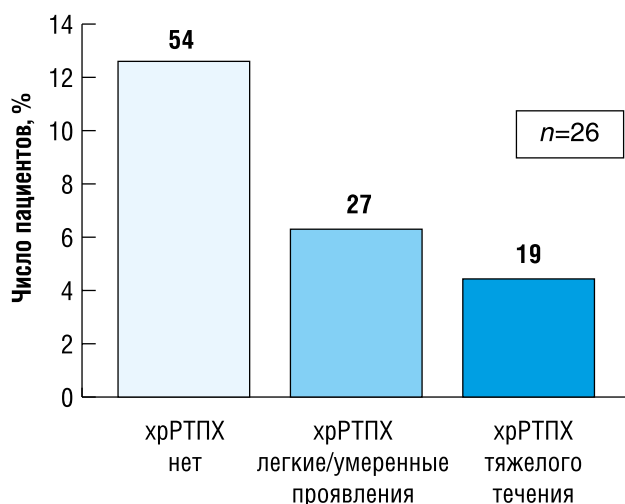


Рис. 7. хрРТПХ у пациентов после гапло-ТГСК, получавших профилактику циклоспорином А

Примечание. хрРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 7. ChGVHD after haplo-HSCT in patients who got cyclosporine based prophylaxis

Note. chGVHD (xRTPX) — chronic «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical hematopoietic stem cells transplantation.

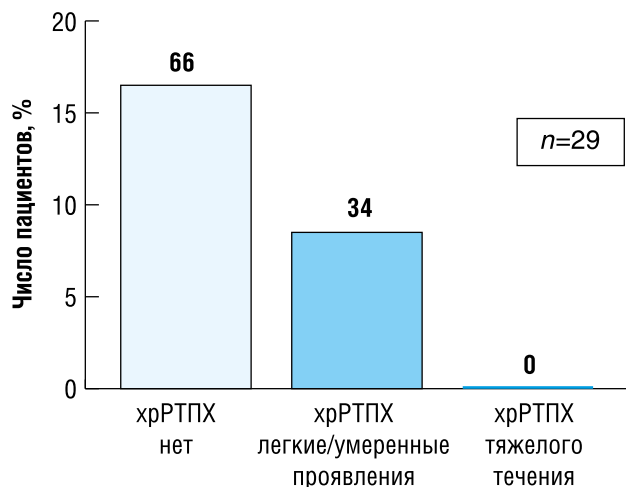


Рис. 8. хрРТПХ у пациентов после гапло-ТГСК, получавших профилактику такролимусом

Примечание. хрРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина», гапло-ТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 8. ChGVHD after haplo-HSCT in patients who got tacrolimus based prophylaxis

Note. chGVHD (хрРТПХ) — chronic «graft-versus-host» disease, haplo-HSCT — haploidentical hematopoietic stem cells transplantation.

Нежелательные явления

Из 74 пациентов от осложнений гапло-ТГСК погибли 20 (26,5%). Расчетная трансплантационная летальность составила ко дню +100 17,5%, к 5 годам наблюдения — 36,2%. Основной причиной трансплантационной летальности явилась РТПХ, послужившая причиной гибели 17/74 (23%) реципиентов гапло-ТГСК, из них 6 (8%) — от тяжелой оРТПХ, 11 (15%) — от хрРТПХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота развития острой и хронической РТПХ у пациентов в рамках настоящего исследования соответствует общемировым данным при проведении аллогенных ТГСК от альтернативных доноров [17–20]. Следует особо отметить отказ в нашей работе от использования методов удаления иммунокомпетентных клеток из трансплантата.

Ограничения исследования

Полученные в ходе нашего исследования данные ограничены малочисленностью выборки больных, что не позволило произвести статистически значимую сравнительную оценку первичной и вторичной конечных точек в анализируемых подгруппах пациентов. Необходимо продолжить наблюдение за пациентами, получившими гапло-ТГСК, а также продолжить набор пациентов в исследуемые группы.

Интерпретация результатов исследования

В контексте ТГСК от альтернативных доноров и, в частности, при гапло-ТГСК вопрос развития тяжелой РТПХ продолжает оставаться ведущим, так как это состояние является главной причиной трансплантационной летальности, не связанной

с рецидивом заболевания [21]. В нашей работе частота тяжелой (III–IV степени) оРТПХ у пациентов в посттрансплантационном периоде не превысила 15%. При этом с переходом на профилактику РТПХ с использованием такролимуса было отмечено снижение частоты тяжелой оРТПХ с 21 до 9%. Тяжелая хрРТПХ продолжает оставаться существенной клинической проблемой. У 12% пациентов в нашей работе регистрировалось развитие распространенной хрРТПХ тяжелого течения. Следует отметить, что после смены режима профилактики РТПХ с циклоспорина А на такролимус у наших пациентов не было зарегистрировано ни одного случая развития угрожающей жизни хрРТПХ. Таким образом, складывается впечатление о большей эффективности такролимуса в профилактике как острой, так и хронической РТПХ, по сравнению с циклоспорином А. В клинической практике это дает возможность проводить контролируемую редукцию иммуносупрессивной терапии, увеличивая тем самым активность донорской иммунной системы. Данный факт мы считаем крайне важным для пациентов с прогностически крайне неблагоприятными злокачественными заболеваниями.

В работе было отмечено важное наблюдение: развитие контролируемой хрРТПХ в посттрансплантационном периоде ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов и улучшением общей выживаемости у пациентов с ОМЛ. Активные лимфоциты донора, по-видимому, оказывают сдерживающий эффект по отношению к ОМЛ. Исходя из полученных данных, мы считаем, что у пациентов с ОМЛ высокого риска следует стремиться получить хрРТПХ контролируемого течения в посттрансплантационном периоде. Что касается пациентов с солидными опухолями, эффект «трансплантат против опухоли» практически не реализуется в этой группе, а случаи достижения длительного безрецидивного течения связаны, по всей видимости, с биологическими особенностями самой опухоли, либо дополнительно проводимой иммунотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты в контексте РТПХ сопоставимы с мировыми результатами. В работе мы показали возможность и относительную безопасность проведения гапло-ТГСК без применения методик лимфодеплеции у детей с онкологическими заболеваниями высокого риска. Проведение подобных трансплантаций очень актуально для России, поскольку ввиду специфики российских семей (малое число детей, часто от разных отцов) поиск HLA-совместимого донора внутри семьи редко оказывается успешным. Высокая мотивация родственных доноров и отсутствие необходимости длительного и дорогостоящего поиска неродственного донора в регистре позволяют организовать ТГСК в течение 2–3 нед с момента установления показаний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания и при поддержке благотворительного фонда «Настенька».

FINANCING SOURCE

The study is covered by government program with some support of charitable foundation «Nasten'ka».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.Л. Менткевич — идеология метода гаплоидентичной ТГСК без очистки трансплантата;

И.С. Долгополов — разработка и курация первичной версии протокола;

Н.Н. Субботина — разработка новой версии протокола, ведение пациентов, базы данных и написание статьи;

В.К. Бояршинов, В.В. Дайлидите — ведение пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical “three-loci” incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood*. 1994;84(11):3948–3955.
2. Oevermann L, Handgretinger R. New strategies for haploidentical transplantation. *Pediatr Res*. 2012;71(4 Pt 2):418–426. doi: 10.1038/pr.2011.60.
3. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica*. 2012;97(10):1523–1531. doi: 10.3324/haematol.2011.059378.
4. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010;115(17):3437–3446. doi: 10.1182/blood-2009-03-207001.
5. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood*. 2008;112(9):3574–3581. doi: 10.1182/blood-2008-02-140095.
6. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068–1073.
7. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555–562.
8. Долгополов И.С. *Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии: Дис. ... докт. мед. наук.* — М., 2004. — 194 с. [Dolgoplov I.S. *Transplantatsiya gemopoeticheskikh stvolovykh kletok v detskoj onkologii*. [dissertation] Moscow; 2004. 194 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004060268>. Ссылка активна на 12.04.2019.
9. Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26(12):2462–2468. doi: 10.1038/leu.2012.135..
10. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, et al. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1727–1733. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.06.014.
11. Pulsipher MA, Wayne AS, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(10):1259–1265. doi: 10.1038/bmt.2014.114.
12. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood*. 2014;123(13):2017–2025. doi: 10.1182/blood-2013-10-534297.
13. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, et al. “Designed” grafts for HLA-haploidentical stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(7):967–973. doi: 10.1182/blood-2013-10-531764.
14. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):825–828.
15. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980;69(2):204–217.
16. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002;100(2):406–414.

17. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of Anti-T-Lymphocyte globulin to assess impact on chronic Graft-Versus-Host Disease-Free survival in patients undergoing HLA-Matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2017;35(36):4003–4011. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8177.
18. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e293–e301. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9.
19. Locatelli F, Bernardo ME, Bertaina A, et al. Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1126–1136. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30417-5.
20. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.
21. Martínez-Laperche C, Buces E, Aguilera-Morillo MC, et al. A novel predictive approach for GVHD after allogeneic SCT based on clinical variables and cytokine gene polymorphisms. *Blood Adv.* 2018;2(14):1719–1737. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011502.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Субботина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22,
e-mail: natik-23@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1766-9726>

Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22, **e-mail:** irdolg@rambler.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Дайлидите Видманте Видманто, врач детский онколог отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22,
e-mail: v.dajlidite@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4682-5433>

Бояршинов Василий Константинович, кандидат медицинских наук, врач детский онколог отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (499) 324-56-22,
e-mail: vasily287@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4119-6498>

Менткевич Георгий Людомирович, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **тел.:** +7 (495) 324-41-45,
e-mail: gmentkevich@ronc.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0879-0791>