

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом

Высокодозная химиотерапия и последующая аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов множественной миеломой, рецидивами и первично-резистентными формами лимфом. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) более половины всех пересадок ГСК выполнены у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а среди аутоТГСК 87% приходится на пациентов с лимфомами (Ходжкина и неходжкинскими) и множественной миеломой. В последнее десятилетие увеличивается количество аллогенных трансплантаций (аллоТГСК), выполненных при различных лимфомах. Более широкое использование аллоТГСК связано с наличием эффекта “трансплантат-против-лимфомы”, впервые продемонстрированным R. Jones и соавторами в 1991 году, и с внедрением режимов кондиционирования со сниженной токсичностью.

Необходимыми условиями для проведения ТГСК при лимфомах являются наличие показаний, отсутствие противопоказаний и доступность трансплантата.

1. Показания к ТГСК при лимфомах.

Европейской группой по трансплантации костного мозга и крови (EBMT) определены следующие показания для ТГСК при лимфомах (табл. 1).

Таблица 1

Показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лимфомах

| Диагноз | Статус | Совместимая родственная аллоТГСК | Совмая неродственная аллоТГСК | Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК | аутоТГСК |
|---------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------|
| ХЛЛ | Плохой прогноз | Стандарт | Стандарт | Метод разрабатывается | Терапевтическая опция |
| ДВККЛ | ПР1 (пром. и высокий риск IP1) | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Терапевтическая опция |
| | Химиочувств. рец., ≥ПР2 | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Обычно не рекомендуется | Стандарт |
| | рефрактерность | Метод разрабатывается | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется |
| ЛЗМ | ПР1 | Терапевтическая опция | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется | Стандарт |

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Химиочувств. рец., ≥PR2 | Терапевтическая опция | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется |
| | Рефрактерность | Метод разрабатывается | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется |
| ФЛ | ПР1 (пром. и высокий риск) | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Терапевтическая опция |
| | Химиочувств. рец., ≥PR2 | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Метод разрабатывается | Стандарт |
| | Рефрактерность | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется |
| ЛХ | ПР1 | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется |
| | Химиочувств. рец., ≥PR2 | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Стандарт |
| | Рефрактерность | Метод разрабатывается | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется | Терапевтическая опция |

Сокращения: ПР – полная ремиссия, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМЗ – лимфома из клеток зоны мантии, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина.

Показания к аллоТГСК меняются по мере накопления опыта и получения новых данных. В 2014 году на конференции EBMT предложены новые рекомендации по проведению аллоТГСК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме - расширены показания к аллоТГСК (табл. 2).

Таблица 2.

Показания к различным видам ТГСК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

| Статус заболевания | Совместимая родственная аллоТГСК | Совместимая неродственная аллоТГСК | Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК | аутоТГСК |
|-----------------------|--|--|--|--------------------------|
| Первая ремиссия | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Обычно не рекомендуется | Терапевтическая опция |

| | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Вторая или более полная/частичная ремиссия | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Обычно не рекомендуется | Стандарт |
| Химиочувств. рец. после ауто ТГСК | Стандарт | Стандарт | Терапевтическая опция | Обычно не рекомендуется |
| Резистентность | Терапевтическая опция | Терапевтическая опция | Метод разрабатывается | Обычно не рекомендуется |

В 2013 году принят консенсус по ТГСК при фолликулярной лимфоме (табл. 3).

Таблица 3.

Показания для ТГСК при фолликулярной лимфоме

| Консенсус достигнут | Консенсус не достигнут |
|---|--|
| АутоТГСК не рекомендуется в качестве консолидации первой ремиссии | Следует ли применять аутоТГСК у пациентов с первым рецидивом и низким риском |
| АутоТГСК является хорошей опцией для консолидации ремиссии у пациентов с 1-ым химиочувствительным рецидивом, особенно у пациентов с короткой первой ремиссией и высоким уровнем риска по FLIPI, а также, у пациентов во 2-м и последующих химиочувствительных рецидивах | В каких случаях аллоТГСК следует предпочесть аутоТГСК |
| АллоТГСК следует рассматривать при рецидиве после аутоТГСК | |

2. Противопоказания к ТГСК.

Основное противопоказание к аутоТГСК – это доказанная химиорезистентность ко второй линии терапии. АллоТГСК противопоказана при активной лимфоме с большой опухолевой массой.

Кроме того, противопоказаниями для проведения как ауто, так и аллоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, несанированные скрытые очаги инфекций, различные некомпенсированные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психические заболевания или расстройства, статус Карновского менее 80 или ECOG статус выше 2. Следует оценить возможность переносимости высокодозной химиотерапии пациентами старше 60 лет. Рекомендовано ориентироваться не на фактический, а на биологический возраст пациента.

3. Обследование пациентов перед ТГСК.

С целью выявления возможных противопоказаний и своевременной профилактики осложнений пациентам рекомендовано выполнить следующее обследование в течение ближайшего месяца перед ТГСК: ПЭТ и/или КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, при подозрении на возможное вовлечение костного мозга – трепанбиопсию костного мозга, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярной жидкости (для выявления возможной инфекции), пантомограмму зубов, рентгеновское исследование придаточных пазух носа (поиск очагов инфекции), осмотр гинеколога, эхокардиографию, ЭКГ, функцию внешнего дыхания, обследование на вирусные гепатиты, определение титра ЦМВ, ЭБВ, вирусов герпеса, токсоплазмы. Выполнить клинический и биохимический анализ крови. В случае аллоТГСК должен быть получен образец ДНК пациента для дальнейшего мониторинга химеризма. С пациентами проводится медико-семейная конференция для выяснения возможных социальных противопоказаний. Пациенты обязательно дают письменное согласие на выполнение ТГСК.

4. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток.

Получение качественного трансплантата является абсолютно необходимым условием проведения ТГСК. Источником ГСК может быть костный мозг или периферическая кровь. Использование ГСК периферической крови связано с рядом преимуществ: сокращение сроков восстановления гемопоэза после аутоТГСК на 2-3 дня, уменьшение потребности в антибактериальной терапии, сокращение сроков госпитализации, отсутствие риска, связанного с общим наркозом, возможность получения большого количества ГСК. Для получения трансплантата из крови необходимо провести мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь. Общеприняты следующие методы мобилизации:

1. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).
 - Обычно назначают филграстим (нейпоген, лейкостим и др.) в дозе 5 мкг/кг веса пациента дважды в день подкожно в течение 4 дней.
2. Применение Г-КСФ совместно с цитостатиками.
 - Используют циклофосфамид в дозе от 1,5 г/м² до 6 г/м² однократно внутривенно. Однозначных рекомендаций, касающихся дозы циклофосфамида нет. Большинство трансплантационных центров применяют 4 г/м² циклофосфамида.
 - Некоторые центры с успехом применяют для мобилизации этопозид. Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки начинают со 2-5 дня после введения цитостатика.
3. Применение Г-КСФ совместно с болезнью-специфичной полихимиотерапией. Химиотерапевтические режимы терапии “спасения”, применяемые для лечения лимфом (DHAP, ICE, GemOx, IGEV), обладают хорошей мобилизационной способностью. Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг веса пациента 1 раз в сутки, начиная со дня 2-5 после окончания ПХТ.

Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ продолжают до 10 -12 дней. После достижения надир в уровне нейтрофилов следует ежедневно определять количество CD34+ клеток в периферической крови. Первый лейкоферез проводят, когда количество CD34+ клеток в 1 мл крови достигнет 10

клеток или более. Возможен аферез и при более низком содержании CD34+ клеток, но в этом случае не гарантируется получение трансплантата достаточной клеточности.

Общепринято, что минимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно составлять не менее 2×10^6 /кг веса пациента. Оптимальное число CD34+ клеток значительно выше. Единого мнения по поводу необходимой клеточности трансплантата нет, но приблизительное число CD34+ клеток должно составлять $4-6 \times 10^6$ клеток/кг. В случае миеломной болезни трансплантат должен быть более клеточный, чем при лимфомах, так как часто пациентам с множественной миеломой планируется проведение двух ауотрансплантаций. Клеточность трансплантата от 2-х до 4-х млн. CD34+клеток/кг считается субоптимальной. Неадекватное количество CD34+клеток в трансплантате может привести к более длительному периоду восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде, персистированию анемии, тромбоцитопении в течение длительного времени, иногда до года и более, увеличению риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, у пациентов, получивших трансплантат с субоптимальной клеточностью, затруднено дальнейшее лечение в случае развития рецидива заболевания из-за быстро развивающейся постцитостатической глубокой и длительной панцитопении. Для улучшения качества трансплантата можно проводить повторные попытки мобилизации с изменением режима, например, если ранее стимуляцию гемопоэза перед аферезом проводили с помощью только цитокинов, то при повторной мобилизации можно использовать сочетание химиотерапии и КСФ.

Для улучшения мобилизации ГСК в периферическую кровь применяют антагонист CXCR4 плериксафор. Согласно консенсусу, принятому EBMT в 2013 году, показания к назначению плериксафора основаны на количестве CD34+ клеток в мкл периферической крови после стимуляции Г-КСФ. Если количество CD34+ клеток в мкл более 20 клеток, назначать плериксафор не следует. Количество CD34+ клеток менее 10 является показанием для назначения плериксафора. При промежуточном количестве CD34+ клеток от 10 до 20 в мкл рекомендуется учитывать дополнительные факторы риска, а именно: предлеченность пациента, возраст, активность основного заболевания, лучевую терапию в анамнезе, терапию препаратами, повреждающими стволовые клетки (мелфалан, флударабин, леналидомид), в анамнезе. При наличии факторов риска в анамнезе следует назначать плериксафор.

Оптимальный режим стимуляции, который в настоящее время применяется во многих трансплантационных центрах, представляет собой подкожное введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг дважды в день в течение 4 дней, на 5-ый день вводят плериксафор в дозе 0,24 мг/кг подкожно, за 12 часов до афереза. При необходимости введение Г-КСФ и плериксафора можно пролонгировать еще на один –два дня.

При мобилизации с применением ХТ и Г-КСФ плериксафор назначают превентивно, если количество CD34+клеток в мкл крови остается низким после прохождения надира в уровне лейкоцитов. Доза плериксафора равняется 0,24 мг/кг подкожно, введение Г-КСФ следует продолжать. Аферез проводят через 10-12 часов после введения плериксафора.

В случае аллотГСК трансплантат получают от родственного или неродственного совместимого или частично совместимого донора. Источником трансплантата служит костный мозг

(в этом случае проводят миелоэкспузию под общим наркозом) или периферическая кровь (ГСК получают после мобилизации Г-КСФ).

В случае аллоТГСК донора костного мозга подбирают по HLA-системе. С наибольшей вероятностью можно найти совместимого донора среди сиблингов (родных братьев и сестер). Родители и дети, как правило, являются гаплоидентичными. При отсутствии родственных совместимых доноров и наличии показаний к аллоТГСК возможен поиск неродственного совместимого донора через международные регистры неродственных доноров. Следует помнить, что поиск может занять 3-4 и более месяцев. В отдельных случаях в профильных центрах может быть рассмотрен вопрос о ТГСК от неполностью совместимых доноров.

5. Режимы кондиционирования

При аутоТГСК отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы кондиционирования, отсутствуют. Наиболее распространены режимы BEAM, CBV; реже применяется режим Bu/Cy.

При аллоТГСК режимы кондиционирования должны обеспечить иммунологическую толерантность, то есть быть иммуноаблативными. В связи с большой предлеченностью пациентов с лимфомами, в том числе с аутоТГСК в анамнезе, при аллоТГСК чаще используют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью. Строгих рекомендаций по режимам кондиционирования нет. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, также не проводилось. Каждый трансплантационный центр выбирает режим кондиционирования, учитывая предшествующую терапию, состояние пациента и собственный опыт. Наиболее часто применяются режимы кондиционирования Flu/Mel, Flu/Bu, Flu/Cy, Flu/Bu/TT, Flu/TBI.

Трансплантация ГСК проводится в день 0.

6. Сопроводительная терапия

а. При аутоТГСК

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений пациентам проводится деконтаминация кишечника. При фебрильной нейтропении – антибактериальная терапия. При необходимости пациенты обеспечиваются парентеральным питанием, гемокомпонентной терапией. Все продукты крови должны быть облучены в дозе 25 Гр для профилактики трансфузионной реакции “трансплантат-против-хозяина”. При выявлении соответствующих возбудителей или при неэффективности антибактериальной терапии пациенты получают противовирусную и антимикотическую терапию. Проводится коррекция электролитного баланса. При необходимости пациенты получают антиэметики, обезболивающую терапию.

После восстановления гемопоэза (на 12- 25 день в среднем) сопутствующая терапия в большинстве случаев отменяется.

в. При аллоТГСК

Все пациенты с аллоТГСК для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” получают иммуносупрессивную терапию, как правило, циклоспорином или такролимусом под контролем концентрации этих препаратов в крови. Дополнительно пациенты могут получать метотрексат или селсепт. Длительность иммуносупрессивной терапии индивидуальна и зависит от степени выраженности проявлений острой и хронической реакций “трансплантата-против-хозяина”, химеризма, статуса основного заболевания, переносимости. В большинстве случаев иммуносупрессия проводится от 90 до 180 дней. Всем пациентам проводится профилактика, а при необходимости, терапия бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, коррекция электролитов, гемокомпонентная терапия облученными в дозе 25 Гр продуктами крови. Проводить трансфузии необлученных гемокомпонентов категорически запрещено. При несовместимости по группе крови, эритроциты переливают по индивидуальному подбору.

Пациентам проводится мониторинг химеризма (то есть соотношения донорских и собственных клеток крови), цитомегаловирусной инфекции.

7. Осложнения

а. При аутоТГСК:

Наиболее часто встречаются инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения у большинства пациентов), мукозиты различной степени тяжести, геморрагические осложнения. Как правило, эти осложнения разрешаются после восстановления гемопоэза. Могут быть почечная, печеночная токсичность, кардиотоксичность. Токсичность криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО). Острая почечная недостаточность при трансплантации криоконсервированных ГСК костного мозга вследствие трансфузии гемолизированных эритроцитов.

в. Осложнения при аллоТГСК.

Осложнения, связанные с иммунным конфликтом: острая и хроническая реакции “трансплантат-против-хозяина”, гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия, вызванная несовместимостью по АВО-системе, инфекционные осложнения вследствие иммунодефицита, прежде всего, аспергиллез и вирусные инфекции, токсичность иммуносупрессоров (почечная), веноокклюзионная болезнь, гипофункция трансплантата, неприживание или отторжение трансплантата.

При прогрессировании или рецидиве лимфомы после аллоТГСК проводят терапию донорскими лимфоцитами в возрастающей дозе после отмены базовой иммуносупрессии. Дополнительно можно проводить химиотерапию или терапию таргетными препаратами, например, ритуксимабом или брентуксимабом ведотином¹, в зависимости от типа лимфомы.

¹ Препарат в процессе регистрации

Библиография

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219-234
2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends et al. Bone Marrow Transplantation. 2011; 46:174-191
3. H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years et al. Bone Marrow Transplantation. 2011;46:485-501
4. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:490-99
5. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. Clin Cancer Res. 1998;4:311-6
6. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. Eur J Haematol. 2010;85:463-71
7. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzbegr LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematother. 1992;1:329-41
8. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol. 2000;18:1360-77
9. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leucocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Support Cancer Ther. 2004;1:165-72
10. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood. 2009;113:5720-6
11. Maziarz RT, Micallef IN, Stiff P, et al. Plerixafor plus G-CSF is an effective regimen to mobilize hematopoietic stem cells in NHL patients with circulating peripheral blood CD34+ cells. Blood. 2009;114 (Supplement): 19
12. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. Bone Marrow Transplant. 2008;41:331-8.
13. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, et al. The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. Blood. 2012;120(12):2365-75
14. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(6):1095-102
15. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005;106:1867-74
16. National cancer institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-plerixafor>,
17. National electronic Library for Medicines, <http://www.nelm.nhs.uk/en/About-NeLM/>,
18. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48:S1–S5

19. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, Samuels BI, Popat U, Kebriaei P, Anderlini P, Qazilbash MH, de Lima M, Giralt SA, Champlin RE, Khouri IF. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 142(5):786-92
20. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control.* 2013;18(4):246-257
21. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045-1056.
22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23 (Suppl 2):S29-S33
23. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:181-195