

АЛОГЕННА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ

Балансът е ключът към успеха

АЛОГЕННАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ (ало-ТХСК) е комплексна процедура, която може да доведе до излекуване на пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Редуцирането на честотата на рецидив на ОМЛ е основното предимство на ало-ТХСК. То се основава на възможностите за приложение на специфични кондициониращи режими и на донорската имунна система, която да атакува резидуални левкемични клетки и да превентира релапс. Именно в тези две предимства се крият и основните рискове, свързани с ало-ТХСК, които определят и т.нар. Non-Relapse Mortality (NRM) – токсичността от подготвителния режим и имунните компликации след ало-ТХСК. За да се достигне до оптимален изход за пациента, е необходимо да се опитаме да предвидим всички възможни усложнения, които произтичат от трансплантацията, както и да оптимизираме възможностите на кондициониращия режим и на имунната система да превентират рецидив на ОМЛ. Именно в поддържането на този фин баланс, се крие сложността на процедурата по ало-ТХСК, но това е и абсолютно необходимо, за да дадем максимален шанс за дълъг и качествен живот на нашите пациенти.



г-р Красен Венков,
г-р Камелия
Милчева,
г-р Емил Алексов

Специализирана
болница за
активно лечение
на хематологични
заболявания –
СБАХХЗ,
гр. София

Ключови гуми:
остра миелоидна
левкемия, алогенна
трансплантация
на хемopoетични
стволови клетки

Острата миелоидна левкемия (ОМЛ) е злокачествено хематологично заболяване, характеризиращо се с неконтролирана пролиферация на абнормни миелоидни прекурсори (бласти) в костния мозък (КМ) и/или на екстремедуларни локализации. Петгодишната обща преживяемост (Overall Survival, OS) на болните с ОМЛ остава незадоволително ниска – ~30%^[1]. Алогенната трансплантация на хемopoетични стволови клетки (ало-ТХСК) е сложна процедура, която може да доведе

до излекуване при голяма част от пациентите с ОМЛ. За съжаление, комплексният характер на ало-ТХСК е свързан и с много специфични, често трансплантационни усложнения, които да доведат до смъртност, макар и при липса на рецидив на левкемията. Тази Non-Relapse Mortality (NRM) трябва да бъде сведена до минимум и фино балансирана с възможностите на ало-ТХСК да редуцира честотата на релапс на ОМЛ, за да се стигне до оптимален изход за пациента. Как да постигнем този ба-

ланс? Първо, трябва да си изясним, кои са групите променливи, от които зависят NRM и честотата на рецидив. Второ, около така изведените характеристики, трябва да построим терапевтичния план, за да дадем максимален шанс за преживяване на болния.

Кои са факторите,
от които зависи
NRM?

Възрастта е един класически пример. Ало-ТХСК е смятана за неподходяща процедура при пациенти над 65 години именно поради високата честота на NRM. В последно време обаче все по-малко значение се отдава на календарната възраст като самостоятелен фактор да се проведе или не ало-ТХСК. В някои центрове, дори при пациенти над 70-годишна възраст, се прилага тази процедура. Възрастта обаче все още ни е един от главните критерии, по които избираме дали даден пациент е подходящ за високоинтензивен (миелоаблативен) кондициониращ режим (МАК) или за кондициониране с редуциран интензитет (РИК), като за МАК обикновено са подходящи пациенти под 55 год., а за РИК тези над тази възрастова граница.

Друг изключително важен фактор, който пряко определя NRM е коморбидният индекс, т.е. наличието на придружаващи заболявания/състояния при пациента. Има различни скали за изчисляването му, но най-често използваната може би в световен мащаб и тази, на която разчитаме в нашия център, е Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) на *Sorror* и *сътрудници* от Fred Hutch Cancer Center^[2]. При анализ на над 1000 ало-ТХСК, различните органи дисфункции са групирани според това в каква степен повишават риска от смърт (Hazard Ratio) и съгласно това им се присъждат една, две или три точки. При сбор от всички съпътстващи състояния при конкретния пациент се получава и финалният HCT-CI, като пациентите се групират в нисък (0 т.), интермедиерен (1-2 т.) и висок риск (3 и повече точки), като съответните им проценти на NRM са 14, 21 и 41%. С други думи пациент с 3 т. от HCT-CI, има около 40% вероятност да за-

гине само от усложнения, свързани с ало-ТХСК, без да се отчита вероятността от рецидив и смъртността, свързана с това, която може и да надвиши 40%. HCT-CI повлиява и избора на кондициониране, така например, дори възрастта да позволява, при HCT-CI над 1 точка много рядко се спираме на МАК като подходящ режим.

Типът донор в днешни дни оказва все по-малко влияние върху NRM, но като цяло напълно съвместимия сиблинг донор (Matched Sibling Donor, MSD) е винаги първи избор. За съжаление, само около 20-30% от пациентите имат такъв^[3]. При неродствените донори NRM нараства с по 10% за всяка несъвместимост, било тя алена или антигенна, по отношение на локусите Human Leukocyte Antigen (HLA) – А, В, С, DRB1, съответно и общата преживяемост на пациентите с „по-несъвместими“ донори, прогресивно намалява^[4]. Наполовина съвместимите (хаплоидентични) родствени донори избираме обикновено при липса на предходните два типа. В последните години изходът за пациентите след хаплоидентична трансплантация се подобрява и се доближава до този след трансплантация от напълно съвместимо неродствен донор (Matched Unrelated Donor, MUD)^[3].

Цитомегаловирусният (Cytomegalovirus, CMV) серостатус на донора и реципиента са от важно значение за NRM. В сравнение с двойно негативните (донор и реципиент CMV негативни) пациенти, останалите комбинации, включващи поне единия да е положителен, са свързани с по-висока NRM^[5,6]. Най-рискова е групата, при която донорът е негативен, а реципиентът позитивен. Липсата на ефекторно паметови CD3+ CD8+ и CD3+ CD4+ Т-клетки при донора,

води до много по-бавното изграждане на адекватен имунен отговор срещу CMV и съответно води до по-висок риск от CMV реактивация и заболяване^[5,6].

Освен гореизброените фактори, има и други влияещи на NRM, като например кръвногруповата съвместимост, възрастта на донора, използването на МАК, но подробното им обсъждане ще оставим за друг път.

Основното предимство на ало-ТХСК е редуцирането на честотата на рецидив при пациенти с ОМЛ. Как се постига това? Имаме два основни фактора, които помагат за осъществяването на тази цел.

Първият е интензитетът на кондициониращия режим. Установено е, че честотата на рецидив е по-ниска и OS е по-висока след МАК, отколкото след РИК при пациенти с ОМЛ в ремисия или миелодиспластичен синдром (МДС)^[7]. В това фаза 3 клинично проучване, пациенти с ОМЛ или МДС, с под 5% бласти в костния мозък и HCT-CI ≤ 4 са рандомизирани да получат МАК или РИК. От групата пациенти с ОМЛ, OS на 18-месец от проследяването е статистически значимо по-добра (76.4 срещу 63.4%) при МАК и съответно РИК кондиционирания. Петгодишното проследяване на пациентите потвърждава горепосочените изводи^[8]. Не всички проучвания подкрепят тези данни, най-вече заради високата NRM при пациентите с МАК. Когато обаче говорим за болни с ОМЛ в цитологична ремисия, които са позитивни за измерима резидуална болест (MRD) чрез флоуцитометрично и/или молекулярно биологично изследване, тогава предимството на МАК пред РИК е безспорно и е включено в актуалните препоръки на ELN (European Leukemia Net)^[9]. Рискът от рецидив в

тези случаи е прекалено голям и въпреки по-високата NRM, МАК е по-добрият избор и подобрява общата преживяемост на пациентите. Милоаблативното кондициониране обикновено включва химиотерапевтичен агент и/или лъчетерапия в дози, които освен делящи се клетки, имат способността да убиват и неделящи се, дори „спящи“ клетки, включително и стволови клетки. Именно тук предполагаме, че се крие силата на МАК, защото в повечето случаи, релапсът на ОМЛ се движи именно от левкемичните стволови клетки (ЛСК), които не се делят при нормални условия и са резистентни на конвенционална химиотерапия. Агентите, използвани при МАК, успяват да преодолеят тези особености на ЛСК и да доведат в крайна сметка до излекуване на заболяването. За съжаление, такъв тип лечение не може да бъде използвано без инфузия на хемопоетични стволови клетки (ХСК), защото нормалните ХСК също биват погубени и съответно пациентите биха загинали от костномозъчна недостатъчност.

Вторият фактор, който има фундаментално значение за дълготрайната преживяемост на пациентите след ало-ТХСК е т.нар. ефект на присадката срещу левкемията (Graft Versus Leukemia, GvL). Възможността на имунната система да разпознава свое от чуждо е основният принцип, по който възниква този феномен. Той се осъществява най-вече от донорските класически alpha-beta Т-клетки (CD4+ и CD8+), но в него важно участие заемат и gamma-delta Т-клетките, NK-клетките и групи, които притежават възможностите да разпознават левкемичните клетки и да ги атакуват. Донорската имунна система заменя тази на реципиента и се разчита на GvL ефек-

та да предотврати настъпването на рецидив. Тук е и мястото да се запитаме, ако са по-големи генетичните (HLA) различия между донор и реципиент, няма ли GvL ефектът да е по-изразен? За момента няма убедителни данни в подкрепа на това твърдение, от една страна, заради по-голямата NRM, свързана с увеличаването на несъвместимостта, което води до негативни резултати по отношение на OS, а от друга, и поради механизмите на GvL ефекта и възникването на рецидив на ОМЛ след ало-ТХСК. Различията не само в HLA системата, а и в протеини от групата на т.нар. Minor Histocompatibility Antigens (mHA) имат важна роля за GvL ефекта^[9]. Именно на тях разчитаме, за да се редуцира рискът от възникване на рецидив в съчетание с редукция на честотата на реакция на присадката срещу приемателя (Graft Versus Host Disease, GvHD). Поради значително по-малкия брой „мишени“ върху левкемичните клетки, в сравнение с целия организъм на реципиента, който може да бъде обект на атака при GvHD, много по-малка и специфична част от имунната система на донора е заета с GvL ефекта, опосредстван от mHA при HLA-съвместими трансплантации. Затова и те са донори на първи избор, при тях има оптимален баланс – благодарение на mHA има GvL ефект, а HLA съвместимостта подпомага нормалните органи и тъкани на реципиента да не бъдат обект на яростна атака от донорската имунна система (редуциран е рискът от GvHD). При HLA несъвместимост, печелейки малко повече антигени (мишени) върху левкемичните клетки, увеличаваме в пъти риска от GvHD и съответно NRM. При най-несъвместимите (от генетична гледна точка) транс-

плантации – хаплоидентичните, има поне три различни между донор и реципиент HLA локуси и дори с агресивна GvHD профилактика честотата на това усложнение е по-висока, а рискът от рецидив не е значимо редуциран. Това се случва в резултат на понижена или липсваща експресия на HLA молекули от левкемичните клетки, като по този начин те остават скрити за донорската имунна система и се стига до релапс^[10]. В някои случаи могат да се селектират лимфоцити от донора, които в определен момент след трансплантацията, да се инфузират на реципиента, т.нар. донорни лимфоцитни инфузии (Donor Lymphocyte Infusions, DLI). Тези DLI могат да бъдат използвани като профилактика на релапс при молекулярен/MRD рецидив или при хематологичен такъв. Колкото по-малък е левкемичният товар, толкова по-ефективни са DLI. Затова и мястото им е най-вече като профилактика на рецидив и при молекулярен/MRD релапс. Проучване от името на EBMT показва, че при високорискова ОМЛ, гефинирано като неблагоприятна цитогенетика и/или ало-ТХСК не след първа пълна ремисия (Complete Remission 1, CR1) пациентите, получили профилактичен DLI, са със значимо по-добра OS, в сравнение с тези, при които тази процедура не е проведена, петгодишна OS 69.8 срещу 40.2%^[11]. В заключение можем да кажем, че донорската имунна система може да бъде мощно оръжие срещу левкемията, но е необходимо да се научим как да я използваме по най-добрия и най-безопасния начин, за да подобрим изхода за нашите пациенти.

Надявам се, че успяхме да ви убедим, че най-голямото преимущество на ало-ТХСК (в сравнение с конвенционалната химиотерапия) при

пациенти с ОМЛ, е намаляването на честотата на рецидив на заболяването. Прието е, че за да бъде избрана като опция, провеждането на трансплантация при пациенти с ОМЛ в CR1, трябва да има поне 10% по-добра преживяемост без заболяване (Disease Free Survival – DFS) от ало-ТХСК в сравнение с други подходи за лечението на пациенти с ОМЛ^[12]. Това произлиза от факта, че дори при най-подходящите болни, NRM от ало-ТХСК е винаги по-висока спрямо NRM след конвенционална терапия. Съответно, за да има подобрение в OS, DFS трябва да е минимум 10% по-висок, за да се купи негативният ефект от ало-ТХСК върху NRM. Следвайки тези мисли, виждаме, че при даден пациент с ОМЛ, когато преценяваме да бъде или не трансплантиран, е хубаво да взимаме под внимание тези променливи. Дотук не сме споменали основните фактори, от които зависи въпросният риск от рецидив. Това са характеристиките на заболяването при диагностицирането му според стратификацията на European Leukemia Net (ELN) 2017, които разделят ОМЛ на нисък, интермедиерен и висок риск^[13]. Друг изключително важен фактор е нивото на MRD в хода на лечението. Дори при цитологична CR наличието на позитивно MRD е свързано с многократно увеличен риск от рецидив. Например, пациенти с междинен риск по ELN, които са в CR1, с негативно MRD, шансът да рецидивират без ало-ТХСК е около 25%, но ако са MRD позитивни, 80% от тях ще рецидивират до 2 години^[14]. Пациентите с високорискова ОМЛ, имат по-малко ползи от определяне на MRD като фактор за или против ало-ТХСК, защото по презумпция релапс при тях настъпва в над 70% от случаите независимо

от MRD. При нискорискова ОМЛ негативната MRD е свързана с висока преживяемост, докато при MRD положителни пациенти рецидивират между 50-70% от болните^[14].

Сега идва моментът и на претеглянето на ползите и рисковете от ало-ТХСК при лечението на пациента с ОМЛ. При пациент с високорискова ОМЛ, при който очакваме изключително висока честота на релапс без ало-ТХСК (>70%), сме склонни да преминем към процедурата, дори и рискът от NRM да е висок, т.е. дори НСТ-СІ да е 3 т.^[14], донорът да е хаплоидентичен и да са налични други неблагоприятни фактори, увеличаващи NRM, обикновено провеждаме трансплантацията. Естествено, необходимо е да съобразим интензитета на кондиционирация режим, GvHD профилактиката и редица други неща, за да можем да дадем максимален шанс на пациента за дълъг живот с добро качество след ало-ТХСК. При болен с междинен риск на ОМЛ, ако MRD е положителна, процедурираме като при високорисковите болни^[14]. Не така стои въпросът с пациентите, които са негативни за MRD. При тях е необходим много нисък НСТ-СІ, обикновено до максимум 1 и по възможност донорът да е MSD или MUD, за да е оправдан рискът от ало-ТХСК^[3,14]. Нискорисковите пациенти рутинно не подлежат на трансплантация, ако са MRD негативни, при наличие на позитивна MRD, нисък НСТ-СІ (до 1 т.) и оптимален донор, обикновено преминаваме към ало-ТХСК^[3,14].

При избирането на донор обикновено на първо място се водим от HLA съвместимостта. Затова и като първи избор винаги са MSD, след това идват и MUD. При наличие на хаплоидентичен донор и ненапълно съвместим неродствен (MMUD),

сме изправени пред дилема и изборът ни зависи от много променливи, които трябва да бъдат съобразени при всеки конкретен пациент. При наличие на повече от един донор от съответния тип, в повечето случаи избираме по-младия, по възможност да е мъж, и да бъде кръвногрупово и CMV съвместим с реципиента.

След като вече сме подбрали внимателно пациента и донора, идва моментът за избор на кондиционирация режим. Обикновено при пациенти които са под 55 год., с нисък НСТ-СІ, при които сме избрали да се проведе ало-ТХСК, прилагаме МАК. При останалите болни се спираме на РИК. GvHD профилактиката зависи от режима, типа донор, специфични особености/коморбидности при пациента. В хода на лечението може да се наложи промяна на GvHD профилактичния режим, например при нежелани лекарствени реакции от конкретен медикамент.

Видно е, че възможностите за излекуване на ОМЛ, които предлага ало-ТХСК, си имат своята цена в усложненията, които съпътстват тази процедура. Балансирайки променливите, имаме шанс да подобрим изхода за нашите пациенти. В обобщение можем да кажем, че винаги се опитваме да съобразим всички тези фактори и да индивидуализираме подхода при всеки отделен случай, следвайки международните препоръки. Стараем се като лекари да направим максималното според нашите възможности, за да бъде крайният резултат за болния оптимален. Остава и съдбата да бъде с пациентите и да им помогне да имат дълъг и качествен живот. ■

книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.