

Протокол клинического исследования

Использование деплеции $\alpha\beta$ -позитивных Т-лимфоцитов для профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного донора в группе пациентов с гемобластозами.

Версия 2. Февраль_2013

| | |
|-------------------------------|--|
| Ведущий исследователь | М.А.Масчан |
| Со-ведущие исследователи | А.А.Масчан, Д.Н.Балашов, Шелихова Л.Н., Ю.В.Скворцова |
| Процессинг трансплантата | Е.Е. Курникова |
| Цитометрическое сопровождение | Е.В. Боякова |
| Анализ химеризма | В.О.Бобрынина, В.Калинина |
| Исследователи | М.А.Илюшина, Д.А.Шашелева, И.П.Щипицина, Е.И.Гутовская, Ж.Б.Шеховцева, В.А.Цетлина, Р.Д.Хисматуллина, О.С.Татарина |

Дата согласования профильной экспертной комиссией ФНКЦ ДГОИ _____

Дата согласования этическим комитетом ФНКЦ ДГОИ _____

Начало исследования _____ Ведущий исследователь _____

Оглавление

1. Обоснование исследования
2. Основная цель исследования
3. Дополнительные цели исследования
4. Дизайн исследования
5. Отбор пациентов
 - a. Критерии включения
 - b. Критерии исключения
6. Обследование перед началом терапии
7. План терапии
8. Контрольные обследования
9. Оценка конечного результата
 - a. Основные параметры
 - b. Дополнительные параметры
10. Безопасность
11. Критерии остановки исследования
12. Статистическая обработка данных
13. Оценка качества
14. Завершение исследования и публикация результатов
15. Организационные аспекты
 - a. Разрешение уполномоченных органов на проведение исследования
 - b. Информированное согласие
 - c. Обязанности исследователей
 - d. Обязанности спонсоров
 - e. Сбор биологических образцов
16. Литература

1. Обоснование исследования

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного неродственного донора – стандартный метод терапии пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическими синдромами [1]. Показания к трансплантации определяются на основании клинико-биологических характеристик болезни. Для пациентов, страдающих соответствующими формами гемобластозов, выполнение ТГСК является наиболее эффективным и, как правило, единственно возможным методом излечения.

Лечебный эффект ТГСК складывается из противоопухолевого эффекта высокодозной химио- +/-лучевой терапии и иммунологического эффекта «трансплантат-против-лейкемии», опосредованного иммунокомпетентными клетками, входящими в состав трансплантата.

Наиболее существенными побочными эффектами, ограничивающими применение ТГСК от неродственного донора, являются реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) и продленное иммунодефицитное состояние, ассоциированное с развитием тяжелых инфекционных осложнений[2].

РТПХ – сложный биологический феномен, обусловленный аллогенным иммунным ответом лимфоцитов трансплантата в направлении антигенов реципиента. Неконтролируемое развитие этой реакции приводит к повреждению органов-мишеней и формированию характерной клинико-лабораторной картины острой и/или хронической РТПХ. При выполнении ТГСК от неродственного совместимого донора с использованием стандартной фармакологической профилактики (метотрексат + такролимус) частота острой РТПХ и хронической РТПХ составляет до 55 и 75% соответственно [3]. РТПХ прямо или косвенно обуславливает до 40% смертности после ТГСК при гемобластозах. Хроническая РТПХ является основной причиной инвалидизации пациентов, излеченных от гемобластоза [4]. Таким образом, надежная профилактика РТПХ является одной из главных целей современной клинической трансплантологии. Основными эффекторами РТПХ являются Т-лимфоциты. Удаление Т-лимфоцитов из трансплантата (т.н. Т-деплеция) эффективно предотвращает РТПХ, однако сопряжено с нежелательными последствиями, в первую очередь – усугублением посттрансплантационного иммунодефицита и, в ряде наблюдений, повышением вероятности рецидива онкологического заболевания. Повышение риска рецидива характерно, в первую очередь, для пациентов с хроническим миелолейкозом и в существенно меньшей степени для пациентов с острыми лейкозами [5].

Классический трансплантат гемопоэтических стволовых клеток представляет собой смесь множества субпопуляций клеток гемопоэтического происхождения, играющих различную роль в приживлении, миелоидной и иммунологической реконституции, формировании позитивных (РТПЛ) и нежелательных (РТПХ) иммунологических эффектов трансплантата. Развитие клинической методики иммуномагнитной селекции различных клеточных популяций на основании экспрессии поверхностных антигенов позволяет осуществлять модификацию состава трансплантата, направленную на обеспечение целевых эффектов трансплантации: надежного приживления, ранней миелореконституции, эффективной РТПЛ, ранней функционально полноценной иммунореконституции и минимизации риска РТПХ [6]. Одним из наиболее перспективных методов процессинга трансплантата гемопоэтических клеток является деплеция TCR $\alpha\beta$ -позитивных Т-лимфоцитов. Согласно данным пилотного исследования, ТГСК от гаплоидентичного донора с использованием $\alpha\beta$ -деплеции обеспечивает надежное приживление, быструю иммунореконституцию и эффективную профилактику РТПХ [7]. Предполагается, что РТПЛ эффект может быть обеспечен клеточными популяциями, сохраненными в трансплантате при использовании $\alpha\beta$ -деплеции: NK-клетками и TCR $\gamma\delta$ -позитивными Т-лимфоцитами, а также миелоидными клетками. Существует достаточно широкая экспериментальная и практическая база, указывающая, что данные популяции способны, в определенных условиях, опосредовать цитотоксическое действие на лейкоэмические клетки и, одновременно, не вызывают значимой клинической РТПХ [8,9].

Анализ исходов алло-ТГСК от неродственного донора в клинике ФНКЦ ДГОИ в 2003-2010 гг. показал, что общие результаты применения данного метода в терапии пациентов с гемобластомами несколько уступают аналогичным данным зарубежных центров, в первую очередь за счет высокой трансплантационной смертности.

Анализ предварительных результатов пилотного исследования применения TCR $\alpha\beta$ -деплеции в 2012 году выявил следующие закономерности:

- 1) При использовании интенсивного режима кондиционирования (Треосульфат 42 /Мельфалан 140/ АТГАМ50/ Флударабин 150) эффект пороговой дозы CD34+ клеток для приживления трансплантата нивелируется.
- 2) Развитие острой РТПХ не коррелирует напрямую с дозой TCR $\alpha\beta$ + лимфоцитов в трансплантате и составом посттрансплантационной фармакологической иммуносупрессивной терапии. Несмотря на относительно небольшую частоту тяжелой РТПХ (CI 3-4 стадия – 6,5%), частота РТПХ 2 стадии составила 37%, из них

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

10% с вовлечением ЖКТ. Частота стероид-рефрактерной/зависимой оРТПХ составила 50%.

3) Трансплантационная смертность составила 10% во всей популяции пациентов.

Таким образом, несмотря на существенное улучшение некоторых стандартных показателей безопасности трансплантации в сравнении с историческим контролем, некоторые проблемы остались лишь частично разрешенными. В этой связи в настоящем исследовании предлагается внести следующие модификации в план терапии:

- 1) Тайминг АТГ
- 2) Универсальная профилактика РТПХ
- 3) Новая пороговая доза для CD34+ и TCR $\alpha\beta$ + клеток в трансплантате.

2. Основная цель исследования

Выполнить предварительную оценку технической выполнимости, эффективности и безопасности применения иммуномагнитной негативной селекции TCR- $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” при ТГСК от неродственного совместимого донора в группе пациентов с гемобластозами.

3. Дополнительные цели исследования

Изучить кинетику иммунореконституции на основании анализа содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови и анализа репертуара Т-клеточного рецептора.

Оценить выполнимость и безопасность интермиттирующей эпигенетической терапии в посттрансплантационном периоде.

4. Дизайн исследования

Исследование является проспективным интервенционным пилотным исследованием II фазы. Планируемое количество пациентов – 30.

1. Отбор пациентов

а. Критерии включения

- Возраст 0-25 лет
- Индекс Карновского/Ланского $> 70\%$
- Фракция выброса $> 40\%$
- Клиренс по эндогенному креатинину > 90 мл/минуту
- Билирубин, АЛТ/АСТ, ЩФ < 2 х нормального возрастного значения

В исследование включаются пациенты с диагнозами:

- Острый лимфобластный лейкоз (CR1, CR >1 . Показания к трансплантации определяются в соответствии с рекомендациями утвержденного протокола для данной нозологии)
- Острый нелимфобластный лейкоз (CR1, CR >1 . Показания к трансплантации определяются в соответствии с рекомендациями утвержденного протокола для данной нозологии)
- Миелодиспластический синдром
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
- Неходжкинская лимфома

б. Критерии исключения

- Из исследования исключаются пациенты с острыми лейкозами вне клинко-гематологической ремиссии. В случае, если трансплантация была запланирована в рамках данного протокола, но к моменту начала кондиционирования развился рецидив заболевания, пациент может получить терапию в соответствии с настоящим протоколом с измененным кондиционированием (двухфазное кондиционирование, экспериментальные режимы кондиционирования). Пациенты, кондиционирование которых было начато вне ремиссии, не будут учтены в анализе основных параметров оценки, однако могут быть учтены при анализе технических параметров процессинга трансплантата.
- Неконтролируемая грибковая, вирусная или бактериальная инфекция на момент начала кондиционирования
- Сопутствующее тяжелое соматическое заболевание, ассоциированное с дополнительным риском тяжелых осложнений

- Психическое заболевание пациента или опекунов, делающее невозможным осознание сути исследования и компрометирующее соблюдение врачебных назначений и санитарно-гигиенического режима

5. Обследование перед началом терапии

Предтрансплантационное обследование пациента осуществляется в соответствии со стандартным планом, утвержденным в клинике. Подтверждение статуса ремиссии должно быть получено не позднее, чем за неделю до начала кондиционирования.

6. План терапии

а. Кондиционирование

| Препарат | Курсовая доза | Дни введения | Порядок введения |
|-------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| Треосульфат | 42 г/м ² | -5,-4,-3 | Инфузия за 2 часа |
| Мельфалан | 140 мг/м ² | -2 | Инфузия за 1 час |
| Флударабин | 150 мг/м ² | -6,-5,-4,-3,-2 | Инфузия за 1 час |
| АТГАМ | 50 мг/кг | -5,-4 | Инфузия за 6 часов |

б. Трансплантат

Трансплантат: основным методом процессинга трансплантата является комбинированная TCRαβ/CD19-деплеция. Целевое значение содержания CD34⁺ клеток в трансплантате составляет $> 6 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента. Целевое значение содержания TCRαβ⁺ клеток в трансплантате составляет $< 2,5 \times 10^4$ /кг массы тела реципиента. Процессинг трансплантата выполняется с применением технологии иммуномагнитной сортировки клеток на платформе CliniMACS, Miltenyi Biotec, в соответствии с рекомендациями производителя. Цитометрический анализ клеточного состава трансплантата выполняется в соответствии с рекомендацией производителя.

с. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия

Профилактика РТПХ

| Препарат | Доза и режим введения |
|--------------------|--|
| Метотрексат | 5 мг/м ² в/в в дни +1,+3,+6 лейковорин 10 мг/м ² в/в в дни +2, +4, +7 через 24 часа после каждого введения метотрексата |
| Такролимус | 0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня -1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня +30. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml |

Такролимус

Конверсия на пероральный прием: суточная в/в доза х 4, в два приема с интервалом 12 часов. Целевая концентрация T₀ 8-12 ng/ml. Критерий отмены – отсутствие проявлений РТПХ.

Диагностика и терапия острой РТПХ:

Клиническая диагностика и стадирование острой и хронической РТПХ осуществляется в соответствии со стандартными критериями.

При появлении изолированной сыпи обязательно выполнение биопсии кожи. При появлении клиники оРТПХ с поражением верхних отделов ЖКТ (тошнота, рвота) обязательно выполнение гастроскопии с биопсией слизистой желудка.

oРТПХ I ст– терапия не проводится

oРТПХ II-IV ст - метилпреднизолон 2 мг/кг/сутки в/в

Срок оценки ответа на терапию первой линии: 72 часа, 7 суток, 14 суток от начала терапии. Терапия второй линии назначается при 1) прогрессии проявлений oРТПХ через 72 часа или 2) отсутствии улучшения через 7 дней или 3) неполном разрешении клинических и лабораторных проявлений через 14 дней.

Диагностика и терапия хронической РТПХ:

Диагностика и стадирование хронической РТПХ выполняются в соответствии с критериями NIN. В связи с тем, что развитие хронической РТПХ является одним из главных параметров оценки исследования, диагностика и стадирование хрРТПХ выполняются проспективно, ежемесячно с дня +100, с помощью структурированного обследования в соответствии с приложением. Терапия хрРТПХ проводится в соответствии с принятым в клинике стандартом.

- d. Меры, направленные на профилактику рецидива злокачественного заболевания в посттрансплантационном периоде

С целью профилактики рецидива лейкемии будет использована профилактическая эпигенетическая терапия препаратом 2-дезоксидезоцидин (децитабин) и вальпроат натрия.

ОМЛ:

- Децитабин 10 мг/м²/сутки, дни 1-5

ОЛЛ:

- Децитабин 10 мг/м²/сутки, дни 1-5
- Вальпроат натрия (конвулекс) 25 мг/кг/сутки, дни 1-5, постоянной инфузией или перорально. Целевая концентрация 80-100 мкг/л

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Критерии начала очередного цикла эпигенетической терапии: тромбоциты не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты не менее $1 \times 10^9/\text{л}$. При содержании тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ перед началом цикла доза децитабина может быть снижена до $5 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$.

Планируемое число циклов терапии – 6

Интервал между циклами №№1-3 – 30 дней, №№4 – 6 - 45 дней

Ориентировочные сроки начала циклов децитабина: дни + 30, +60, +90, +135, +180, +225.

Иммуносупрессивная терапия РТПХ не является противопоказанием к назначению эпигенетической терапии.

7. Мониторинг химеризма и тактика терапии

Мониторинг химеризма осуществляется в костном мозге. Определяется химеризм в линиях CD34, CD3 и общий. Режим мониторинга: дни + 30, + 60, +90, +120, +150, +180 (+210). При выявлении нарастающего смешанного химеризма пациент может быть включен в исследовательский протокол упреждающей клеточной терапии.

8. Контрольные обследования

В настоящем протоколе, помимо рутинного посттрансплантационного мониторинга, проводят следующие исследования:

а. Исследование иммунореконституции

Сроки забора образцов периферической крови для оценки иммунореконституции: дни + 30, +60, +90, +120, +150, +180, +240, +300, +360

Забор в 2 пробирки с ЭДТА объемом 2 мл

В-компармент: CD19

Т-компармент:

- CD3/4/8/ TCRab/gd
- CD3/4/8/45RA/CCR7 (CD197)
- CD3/4/31/45RA

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева
Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

- CD4/25/127

НК-компаратмент:

- CD3/CD56/CD158a/b/e

Репертуар TCR:

- V-beta-спектротипирование

b. Фармакокинетика АТГ:

Забор крови в день 0, +5, +10.

Образец: 4 мл в пробирку с цитратом, центрифугировать 10 минут при 3000 об/мин, плазму отделить и заморозить при $t - 80^{\circ}\text{C}$.

9. Оценка результата

a. Основные параметры (primary endpoints)

- Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ 2-4 степени и 3-4 степени к дню +100
- Выживаемость без рецидива и хронической РТПХ к дню +365

b. Дополнительные параметры (secondary endpoints)

- Общая выживаемость через 1 год
- Кинетика иммунореконституции
- Кумулятивная вероятность смерти, обусловленной трансплантацией (transplant-related mortality, TRM)
- Фармакокинетика АТГ на основании анализа ФГА-подавляющей активности плазмы в день 0, день +5, +10.
- Частота реактивации основных вирусных патогенов (CMV, EBV, Adeno)
- Токсичность комбинированной терапии децитабин (+/-вальпроат) в посттрансплантационном периоде.

10. Безопасность, критерии остановки исследования и сроки промежуточной оценки безопасности

ТГСК – метод терапии, ассоциированы, по определению, с нежелательными, в том числе с потенциально смертельными побочными эффектами, развитие которых у индивидуальных пациентов трудно предсказать. В этой связи при проведении исследования предусмотрен

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

промежуточный контроль безопасности терапии. Принимая во внимание дизайн исследования и ожидаемую скорость набора пациентов в качестве контролируемых параметров безопасности приняты следующие:

- a. Первичная недостаточность трансплантата к дню +30
- b. Частота острой РТПХ III-IV стадии к дню + 60

Промежуточная оценка безопасности исследования выполняется в режиме реального времени. При CI оРТПХ III-IV ст. $> 10\%$ и/или первичной недостаточности трансплантата $> 10\%$ исследование приостанавливается и выполняется пересмотр элементов кондиционирования и фармакологической профилактики РТПХ. Предполагаемая коррекция в случае высокой частоты неприживления: повышение курсовой дозы АТГ до 90 мг/кг. Предполагаемая коррекция в случае высокой частоты острой РТПХ 3-4 стадии будет определяться на основании корреляции РТПХ с дозой TCRab+ лимфоцитов в трансплантате и может включать: смещение введения АТГ к проксимально к дню миелоинфузии и коррекцию фармакологической профилактики.

11. Статистическая обработка данных

Финальный анализ результатов выполняется через 1 год от включения последнего пациента. Ориентировочный срок окончания исследования – 31 ноября 2013 года. Функция выживаемости рассчитывается по методу Kaplan-Meier. Кумулятивная частота события – по методу конкурирующих рисков. Количественная оценка иммунореаконституции описывается интервалом времени (медиана, CI) до достижения предустановленных значений абсолютного содержания основных популяций лимфоцитов периферической крови.

12. Организационные аспекты

Клиническое наблюдение за пациентами осуществляется в отделениях ТГСК №1, ТГСК №2 и дневном стационаре ФГБУ ФНКЦ ДГОИ. Процессинг трансплантата осуществляется в отделении переливания крови ФГБУ ФНКЦ ДГОИ. Цитометрическое сопровождение процессинга трансплантата и контроль иммунореаконституции выполняет лаборатория биологии ТГСК.

13. Разрешение уполномоченных органов на проведение исследования

Исследование проводится при наличии оформленного надлежащим образом разрешения этического комитета и профильной экспертной комиссии ФГБУ ФНКЦ ДГОИ.

14. Информированное согласие

Информированное согласие пациента (дети старше 15 лет) либо законного опекуна должно быть оформлено до начала терапии по протоколу. Форма информированного согласия прилагается. Информация для родителей пациента прилагается. См. Приложение 1 и 2.

15. Индивидуальная карта пациента см. Приложение 3

16. Сбор биологических образцов

Ответственность за своевременный сбор биологических образцов несет координатор исследования.

17. Литература

- 1) Wayne AS, Baird K, Egeler RM. Hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57(1) pp. 1-25.
- 2) Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(2) pp. 207-14
- 3) Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2000; 15; 96(6) pp. 2062-8.
- 4) Baker KS, Bresters D, Sande JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57(1):323-42.
- 5) Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001, 1;98(12) pp. 3192-204.
- 6) Federmann B, Hagele M, Pfeiffer M, et al. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic cell transplantation: impact of reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts. *Leukemia.* 2011, 25(1) pp.121-9.
- 7) Locatelli F, Lang P, Bernardo M.E., et al. Transplantation of TCRalpha/beta/CD19 depleted stem cells from haploidentical donors: robust engraftment and rapid immune reconstitution in children with high-risk leukaemia. *Bone Marrow Transplantation.* 2012 vol. 47, Supplement 1, p. S19
- 8) Lamb LS Jr, Lopez RD. gammadelta T cells: a new frontier for immunotherapy? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(3) pp.161-8.
- 9) Velardi A, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Natural killer cell allorecognition of missing self in allogeneic hematopoietic transplantation: a tool for immunotherapy of leukemia. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(5) pp. 525-30.
- 10) Bacher U, Talano JA, Bishop MR. Monitoring and prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1 Suppl) pp. S62-73.
- 11) Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011;29(5) pp.516-23.

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

- 12) Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, et al.. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. Cancer. 2009;115(9) pp.1899-905
- 13) Bhatla T, Wang J, Morrison DJ, et al. Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia. Blood. 2012 ;119(22) pp.5201-10.

Приложение 1.

Информированное согласие на участие в исследовании

“Избирательное удаление $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” у пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови (костного мозга) от неродственного совместимого донора”

Я, _____ п
аспорт № _____ проинформирована о сути заболевания, которым
страдает мой ребенок, _____ и о сути предстоящего лечения.

Я информирована, что трансплантация стволовых клеток крови (костного мозга) является наиболее эффективным методом лечения данного заболевания у моего ребенка.

Я информирована, что моему ребенку запланировано выполнение трансплантации от неродственного совместимого донора _____.2012 года

Я информирована, что реакция “трансплантат-против-хозяина” (РТПХ) является наиболее тяжелым осложнением аллогенной трансплантации стволовых клеток крови (костного мозга)

Я информирована, что в качестве основного метода профилактики РТПХ в исследовании будет использован метод избирательного удаления из трансплантата $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов.

Я информирована, что обработка трансплантата будет выполнена при помощи прибора CliniMACS и набора специальных реагентов, разрешенных в Европейском Союзе для клинического применения.

Я информирована, что применение данного метода, как и других методов профилактики РТПХ, не дает 100% гарантии, и что РТПХ может развиваться несмотря на принятые меры.

Я информирована, что данные предварительных исследований в университетской клинике г. Тюбинген (профессор R.Handgretinger) и клинике г. Рим (профессор F.Locatelli) показали высокую безопасность и отсутствие нежелательных побочных эффектов, непосредственно связанных с методом обработки трансплантата.

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Я информирована, что имею право отказаться от участия в клиническом исследовании, и что в случае моего отказа трансплантация будет выполнена в соответствии с принятым в клинике стандартом профилактики РТПХ, то есть с применением препаратов такролимус (Програф) и мофетила микофенолат (Селлсепт).

Моя подпись под данным согласием означает, что я текст данного согласия прочитала, в нем мне все понятно, на все вопросы я получила удовлетворившие меня ответы.

(Дата)

(Подпись)

Зав.отделением

Лечащий врач

Приложение 2.

Информация для пациентов, родителей и законных опекунов о клиническом исследовании “Избирательное удаление $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов для профилактики реакции трансплантат-против-хозяина у пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови (костного мозга) от неродственного совместимого донора”

Трансплантация стволовых клеток крови (костного мозга) – метод лечения, который применяется при тяжелых формах острого лейкоза и других злокачественных болезнях крови, в тех случаях, когда излечение при помощи обычной химиотерапии невозможно.

Трансплантация состоит из четырех основных этапов:

- 1) Подготовительная химиотерапия, или кондиционирование – высокие дозы химиопрепаратов и лекарств, подавляющих работу иммунной системы. Кондиционирование начинается за 7-10 дней до переливания донорских клеток. Цель кондиционирования – уничтожение остатка клеток опухоли (лейкоза) и “выключение” иммунной системы пациента.
- 2) Переливание трансплантата, или миелоинфузия – собственно переливание донорских клеток. Трансплантат может быть получен из костного мозга или из периферической крови. Трансплантат состоит из сложной смеси клеток: стволовых клеток, из которых развиваются все клетки крови и разных видов лейкоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов и многих других.
- 3) Приживание трансплантата: восстановление кроветворения из донорских стволовых клеток. Происходит обычно через две-три недели после трансплантации. После нормализации анализа крови (лейкоциты, тромбоциты и гемоглобин) пациент перестает нуждаться в переливаниях компонентов крови.
- 4) Восстановление иммунной системы: полное восстановление работы иммунной системы занимает от трех до двенадцати месяцев, в зависимости от многих факторов (возраст пациента, вид трансплантации).

Существуют три основных причины неудачной трансплантации:

- 1) Рецидив основного заболевания (лейкоза). Риск рецидива заболевания зависит от многих факторов, в первую очередь – от биологических особенностей клеток опухоли и количества опухолевых клеток в организме пациента в момент трансплантации. Если опухолевых клеток мало (пациент находится в ремиссии), вероятность рецидива снижается. Если опухолевых клеток много (рефрактерное течение лейкоза), риск рецидива после пересадки очень большой.
- 2) Тяжелые инфекции, развитие которых связано с плохой работы иммунной системы в первые месяцы после трансплантации. У некоторых пациентов вирусная, грибковая или бактериальная инфекция могут стать причиной смерти.
- 3) Реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) - особое осложнение, при котором донорские Т-лимфоциты, содержащиеся в трансплантате, вызывают сильное воспаление органов у пациента. При острой РТПХ, которая развивается в первые три месяца после пересадки, чаще всего повреждаются кожа, печень и кишечник. При хронической РТПХ, которая развивается через 3-12 месяцев после пересадки, может происходить поражение кожи, суставов, легких, слизистых оболочек, печени, желудка и кишечника. РТПХ – самое тяжелое осложнение пересадки кроветворных стволовых клеток, приводящее к смерти 5-15% пациентов после трансплантации.

Для профилактики и лечения РТПХ обычно используют лекарства, которые подавляют иммунную систему после трансплантации. К сожалению, при трансплантации от неродственного донора лекарственная профилактика РТПХ недостаточно эффективна и частота тяжелой острой РТПХ составляет до 40%, частота хронической РТПХ – до 60%.

Среди новых методов профилактики РТПХ – избирательное удаление $\alpha\beta$ -позитивных Т-лимфоцитов из трансплантата. Эти клетки – основной вид лимфоцитов в трансплантате и среди них содержатся клетки, ответственные за развитие РТПХ. Данные исследований в университетском госпитале г. Тюбинген и г. Рим показывают, что удаление этих клеток из трансплантата позволяет

существенно снизить риск РТПХ и сохранить быстрое восстановление иммунной системы после трансплантации.

В отделениях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в настоящее время проводится исследование этого метода обработки трансплантата у пациентов с лейкозами, которым планируется выполнение трансплантации от неродственного донора.

Исследователи рассчитывают, что этот метод позволит существенно улучшить результаты трансплантации, уменьшить риск развития тяжелой РТПХ и увеличить шансы на излечение. Суть метода заключается в том, что перед пересадкой в трансплантат добавляют специальный магнитный реагент, который связывается с $\alpha\beta$ -позитивными Т-лимфоцитами, затем трансплантат проходит через сильный магнит, который задерживает помеченные клетки. Обработка трансплантата выполняется с помощью специальных реагентов на приборе CliniMACS, производства германской компании Miltenyi Biotec. Реагенты и прибор одобрены в Европе для клинического применения.

Вам предоставлена возможность принять участие в этом клиническом исследовании.

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева
Отдел трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Приложение 3. Регистрационная карта