

Экстракорпоральный фотоферез в лечении реакции «трансплантат против хозяина»

И.В. Гуз, П.Е. Трахтман

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Илья Валерьевич Гуз ilikis@mail.ru

Экстракорпоральный фотоферез доказал свою практическую эффективность в лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и представляет собой альтернативу другим методам лечения. К его преимуществам относятся хорошая переносимость, отсутствие ограничений по возрасту, минимум инфекционных осложнений по сравнению с последствиями увеличения иммуносупрессии. Этот метод терапии дает реальное улучшение качества жизни.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, экстракорпоральный фотоферез, реакция «трансплантат против хозяина», 8-метоксипсорален

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-47-51

Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease

I. V. Guz, P. E. Trachtman

Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named
after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

Extracorporeal photopheresis has proved efficacy in the treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and is an alternative to other treatments. This method is characterized by good tolerability, the lack of age restrictions, minimum of infectious complications compared to increasing immunosuppression. This therapy gives a real improvement in the quality of life.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease, 8-methoxypsoralen

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФФ), также называемый «фотоферез» и «экстракорпоральная фотохимиотерапия», — это многоэтапный процесс, при котором мононуклеарные клетки пациента, выделенные методом афереза, подвергаются стандартной дозе облучения ультрафиолетом А (УФА) (приблизительно 1,5 Дж/см²) с использованием светочувствительного препарата 8-метоксипсоралена (8-МОП) в концентрации 60–200 нг/мкл. Процедура ЭКФФ с конца 1980-х годов применяется для паллиативного лечения кожных проявлений у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой (КТКЛ) как альтернатива ПУВА-терапии (псорален + УФА) для минимизации побочных эффектов, связанных с приемом псоралена. На сегодняшний день область применения ЭКФФ значительно расширилась и включает помимо КТКЛ ряд аутоиммунных заболеваний, отторжение трансплантированных солидных органов, а также реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [1] (см. таблицу).

ЭКФФ проводится в несколько этапов (рис. 1):

1) лейкоферез примерно 3–10 % циркулирующих мононуклеарных клеток;

2) добавление в собранный продукт 8-МОП в дозе 20 мкг/мл;

3) фотодинамическое воздействие: облучение УФА с экспозицией 1–2 Дж/см²;

4) переливание обработанных клеток пациенту [1, 3].

Биологический механизм действия ЭКФФ заключается в том, что под влиянием УФА в присутствии фотосенсибилизатора 8-МОП происходит необратимое сшивание ДНК в ядрах лимфоцитов, что приводит к их апоптозу. Но не только процесс апоптоза лимфоцитов обеспечивает иммуномодулирующее действие ЭКФФ, обуславливающее его эффективность при различных иммунных расстройствах (КТКЛ, аутоиммунные заболевания, РТПХ и отторжение трансплантатов солидных органов). Как полагают, ЭКФФ способен оказывать два совершенно противоположных эффекта: иммуностимулирующий против опухолевых клеток при КТКЛ и иммуносупрессивный при Т-клеточно-опосредованных нарушениях, например РТПХ [1].

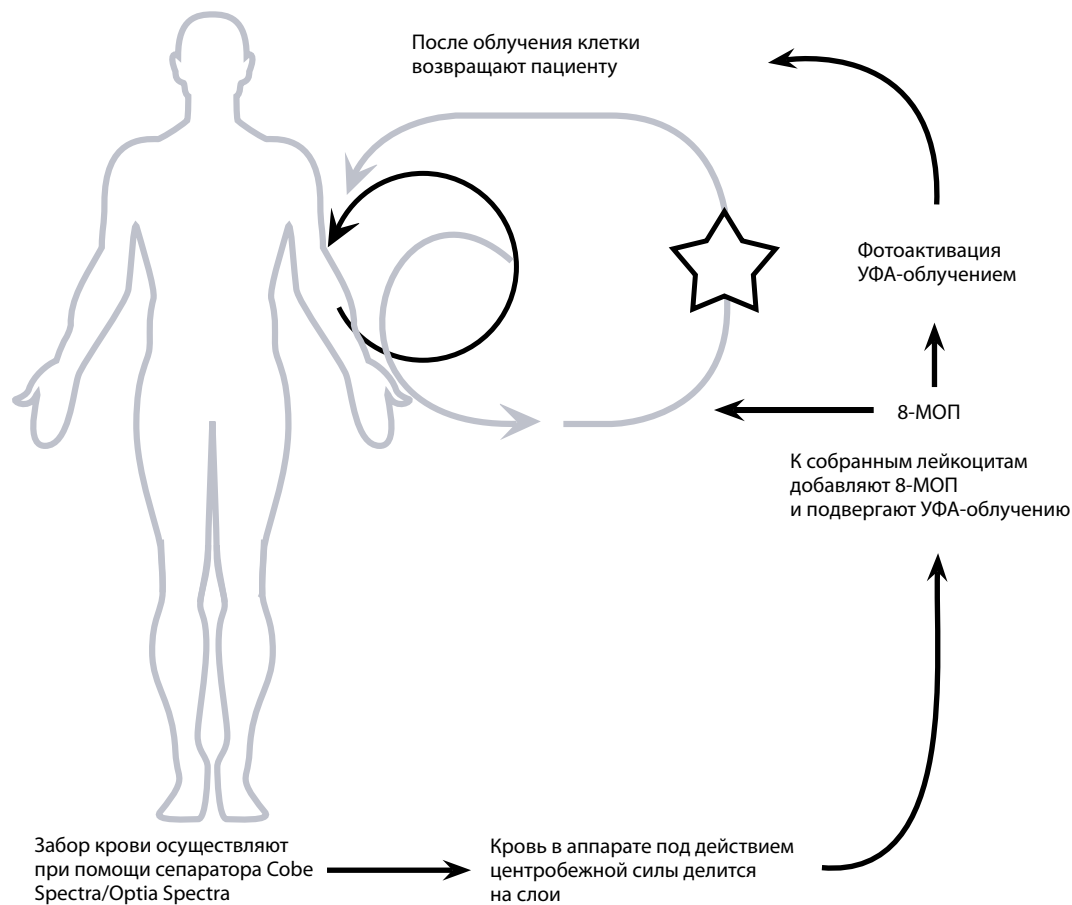


Рис. 1. Схема процедуры ЭКФФ [3]

Категории, разработанные Американским обществом терапевтического афереза (ASFA) для ЭКФФ [2]

Заболевание	Категория	Рекомендуемая степень
Отторжение сердечного аллотрансплантата: профилактика лечение	I II	1A 1B
КТКЛ; фунгоидный микоз; синдром Сезари: эритродермическая форма неэритродермическая форма	I III	1B 2C
РТПХ: кожная (хроническая) кожная (острая) некожная (острая/хроническая)	II II III	1B 2C 2C
Отторжение легочного трансплантата	II	1C
Нефрогенный системный фиброз	III	2C
Вульгарный пемфигус	III	2C
Склеродермия (системный прогрессирующий склероз)	IV	1A

Примечание. I категория — стандартная терапия; II — вторичная терапия; III — оптимальная стратегия не разработана; IV — не эффективен в контролируемых исследованиях.

Было продемонстрировано, что наиболее чувствительны к фотодинамическому воздействию клетки Сезари и нормальные Т-клетки. Моноциты CD14⁺/CD45⁺, напротив, оказались устойчивы к данной процедуре [4]. Также было обнаружено, что собранные во время афереза моноциты подвергаются дифференцировке в дендритные клетки, способные к фагоцитозу [5, 6], но этот процесс не связан с псорален-индуцированной фотоактивацией, а происходит главным образом за счет контакта клеток с пластиком и другими синтетическими материалами при прохождении через систему фотофереза [6]. После фагоцитоза подверженных апоптозу опухолевых клеток эти дендритные клетки способны представлять опухолевые антигены, таким образом иницируя иммунный ответ [7].

Имеются данные, что фагоцитирование собственных апоптотических клеток дендритными клетками способно индуцировать толерантность к собственным антигенам [8]. Кроме того, было обнаружено, что данный процесс переключает активность дендритных клеток в пользу противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 10 и ИЛ-1Ra, и стимулирует выработку регуляторных Т-клеток. Также предполагается, что процедура ЭКФФ через активацию синтеза ИЛ-10 индуцирует продукцию регуляторных В-клеток и регуляторных CD8⁺ Т-клеток (рис. 2) [1].

роиды являются стандартной начальной терапией оРТПХ и эффективны у 25–69 % пациентов, но больные, резистентные к данной терапии, имеют неблагоприятный прогноз и плохую выживаемость [20].

В настоящее время опыт применения ЭКФФ для лечения оРТПХ ограничен. В проспективном рандомизированном исследовании II фазы по оценке влияния ЭКФФ на стероид-зависимую или стероид-резистентную формы оРТПХ полный ответ был достигнут у 82 % пациентов с кожной, 61 % с печеночной и 61 % с кишечной оРТПХ [21]. Вероятность выживания составила 59 % среди больных, которые полностью ответили на ЭКФФ, по сравнению с 11 % у пациентов с неполным ответом. Раннее начало ЭКФФ приводило к заметному улучшению показателей общего ответа на терапию, особенно у больных с поражением желудочно-кишечного тракта и IV степенью стероид-резистентных форм оРТПХ [22].

По данным метаанализа Н. Zhang и соавт., частота общего ответа на ЭКФФ при лечении оРТПХ составила 71 %, при этом эффективность ЭКФФ при кожной форме оРТПХ достигала 86 %, при печеночной форме – 60 % и при кишечной – 68 % [23].

Е. Holler и соавт. [2] провели исследование по сравнению эффективности ЭКФФ при оРТПХ и хРТПХ. В исследование были включены в общей сложности 34 стероид-резистентных пациента с оРТПХ и 37 больных с хРТПХ. Было продемонстрировано, что ответ на ЭКФФ при оРТПХ зависел от степени тяжести и от 1-й линии терапии. Ответ на ЭКФФ был хуже при вовлечении в патологический процесс внутренних органов. Общий ответ на терапию ЭКФФ в данной когорте пациентов составил 65 %, при этом среди больных со II степенью оРТПХ – 87 %, с III степенью – 67 %, и ни один пациент с IV степенью не ответил на ЭКФФ. Количество собранных при процедуре афереза клеток, гематологические показатели до процедуры афереза, тип донора и источник гемопоэтических стволовых клеток не влияли на ответ. Выживаемость в группе пациентов с оРТПХ составила 50 %, среди них со II степенью – 81 %, с III степенью – 33 % и с IV степенью – 0 % ($p < 0,0008$). На выживаемость также не влияли количество собранных клеток и гематологические показатели до процедуры афереза.

Частота ответа у пациентов с хРТПХ в проведенном метаанализе составила 81 %. К факторам, ассоциированным с большей частотой ответа на ЭКФФ,

относились использование в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток костного мозга ($p = 0,02$), неродственный донор ($p = 0,006$), женский пол пациента ($p = 0,05$) и лимитированная степень хРТПХ ($p = 0,027$). Количество собранных лимфоцитов на килограмм массы тела в течение первых 8 процедур ЭКФФ было связано с более высокими показателями ответа на его проведение ($p = 0,037$). Десятилетняя выживаемость пациентов с хРТПХ составила 50 %. Две переменные оказывали существенное неблагоприятное воздействие на выживаемость при хРТПХ: мужской пол (25 % против 67 %; $p = 0,01$) и экстенсивная форма течения хРТПХ (20 % против 67 %; $p = 0,003$). Количество собранных клеток не оказывало никакого влияния на выживаемость [2]. Опыт применения ЭКФФ у детей гораздо более ограничен, однако по имеющимся данным можно считать, что его эффективность сопоставима с результатами, полученными у взрослых [24–26].

К настоящему времени в мире выполнено более 500 тыс. процедур ЭКФФ. Частота зарегистрированных побочных эффектов остается крайне низкой ($< 0,003$ %), при этом подавляющее число осложнений было связано с функционированием долгосрочного сосудистого доступа [27]. Не обнаружено никаких различий в количестве бактериальных и грибковых эпизодов при применении ЭКФФ; частота вторичных злокачественных новообразований в группе пациентов, получающих ЭКФФ, не увеличивалась [25, 28]. По мнению Е. Calore и соавт., ЭКФФ эффективен в сдерживании вирусной реактивации, что связано с его иммуномодулирующим действием [25]. Однако у пациентов могут наблюдаться побочные эффекты, ассоциированные с введением в организм фотосенсибилизаторов, поэтому рекомендуется применять стандартные меры предосторожности от избыточного воздействия ультрафиолета [29].

В результате проведенных исследований положительный эффект от использования ЭКФФ при лечении оРТПХ и хРТПХ может считаться доказанным, однако существует ряд нерешенных вопросов, связанных с не до конца изученным механизмом действия фототерапии, влиянием сроков начала и окончания курсов лечения, формированием единых критериев оценки эффективности. Ответы на эти вопросы необходимо получить в ходе будущих рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hart J.W., Shiue L.H., Shpall E.J., Alousi A.M. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol* 2013;4(5):320–34.

2. Holler E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(2):281–94.

3. Wörel N., Leitner G. Clinical results of extracorporeal photopheresis. *Transfus Med Hemother* 2012;39(4):254–62.

4. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R. et al. Apoptosis induction of ultraviolet light A and

- photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996;107(2):235–42.
5. Berger C.L., Xu A.L., Hanlon D. et al. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer* 2001;91(4):438–47.
6. Knobler R., Berlin G., Calzavara-Pinton P. et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28 Suppl 1:1–37.
7. Edelson R.L. Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier. *Ann NY Acad Sci* 1991;636:154–64.
8. Steinman R.M., Turley S., Mellman I., Inaba K. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells. *J Exp Med* 2000;191(3):411–6.
9. Stewart B.L., Storer B., Storek J. et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004;104(12):3501–6.
10. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(4):215–33.
11. Carlsen S., Ringden O., Remberger M. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(8):755–61.
12. Anasetti C., Logan B.R., Lee S.J. et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367(16):1487–96.
13. Owsianowski M., Gollnick H., Siegert W. et al. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(5):845–8.
14. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A. et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117(11):3214–9.
15. Flowers M.E., Apperley J.F., van Besien K. et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112(7):2667–74.
16. Malik M.I., Litzow M., Hogan W. et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014;49(2):100–6.
17. Hahn T., McCarthy P.L. Jr, Zhang M.J. et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5728–34.
18. Bolaños-Meade J., Vogelsang G.B. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2005;12(1):40–4.
19. Wolff D., Ayuk F., Elmaagacli A. et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):767–76.
20. Deeg H.J. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109(10):4119–26.
21. Greinix H.T., Knobler R.M., Worel N. et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006;91(3):405–8.
22. Greinix H.T., Worel N., Knobler R. Role of extracorporeal photopheresis (ECP) in treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1747–8.
23. Zhang H., Chen R., Cheng J. et al. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:105–11.
24. Kanold J., Merlin E., Halle P. et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007;47(12):2276–89.
25. Calore E., Calò A., Tridello G. et al. Extracorporeal photochemotherapy may improve outcome in children with acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(6):421–5.
26. Messina C., Locatelli F., Lanino E. et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122(1):118–27.
27. Klassen J. The role of photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease. *Curr Oncol* 2010;17(2):55–8.
28. Couriel D., Hosing C., Saliba R. et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006;107(8):3074–80.
29. Foss F., Gorgun G., Miller K. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(9):719–25.