

Материалы 35-го ежегодного конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга — EBMT (Гетеборг, март — апрель 2009 г.)

Подготовила К. Н. Мелкова

Ежегодно в Европе выполняется около 10 000 аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), половина из которых неродственные, и около 16 000 аутологичных ТГСК. В Северной Америке количество трансплантаций составляет соответственно 7000 и 10 000 в год. С 29 марта по 01 апреля 2009 г. в г. Гетеборге (Швеция) проходил 35-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT), в работе которого участвовали представители 527 центров из 57 стран.

Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных специфическим проблемам ТГСК, отдельно обсуждались вопросы показаний к трансплантации и результаты научных исследований, лежащих в основе принятия решений при проведении трансплантации. Много внимания было уделено вопросам патофизиологии и клиники хронической РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина»), проблемам трансплантации в педиатрии.

Не имея возможности сколько-нибудь полно осветить в коротком обзоре всю научную и клиническую информацию, представленную на конгрессе, остановимся на новых сведениях по вопросам использования метода ТГСК при наиболее распространенных гемобластозах взрослых.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

В материалах 35-го ежегодного конгресса EBMT, посвященных лечению острых лейкозов (ОЛ), интерес представляет несколько определенных положений.

Расширение показаний к аллогенной трансплантации в программе первой линии терапии ОМЛ

На 34-м конгрессе EBMT в 2008 г. было убедительно показано, что больные острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) из группы высокого риска по данным цитогенетического исследования имеют лучшие отдаленные результаты, если в первой ремиссии заболевания им была выполнена трансплантация аллогенных ГСК

(алло-ТГСК). Таким образом, сегодня диагноз ОМЛ высокого цитогенетического риска является показанием к поиску донора и проведению аллогенной трансплантации.

В этом году на 35-м конгрессе EBMT представлены материалы о целесообразности выполнения алло-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии также при ОМЛ промежуточного цитогенетического риска, а в некоторых случаях — и больным из группы низкого цитогенетического риска.

Например, японская группа исследователей продемонстрировала результаты лечения 2027 больных ОМЛ, достигших первой ремиссии после 1–2

курсов индукционной химиотерапии (ХТ). У 1527 больных ХТ была продолжена, а 500 больным выполнена алло-ТГСК. В большинстве случаев (75 %) алло-ТГСК проводилась после миелоаблативного кондиционирования, а у 25 % больных — после редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК). Трансплантат чаще получали от HLA-совместимого донора — родственного (44 %) или неродственного (36 %). Трансплантат, полученный от HLA не полностью совместимого родственного донора, был использован только у 8 % больных. Еще в 13 % случаев в качестве источника ГСК для трансплантации использовали пуповинную кровь (ПК).

Частота рецидива ОМЛ в течение 3 лет была значительно выше в группе больных, получавших только ХТ, по сравнению с пациентами, которым была проведена алло-ТГСК, рецидивы возникли у 65 % больных, получавших ХТ, и у 21 % перенесших трансплантацию ($p < 0,0001$). Эта закономерность прослеживалась в группах больных с различным цитогенетическим риском. В группе пациентов с алло-ТГСК, несмотря на более высокую летальность вне связи с рецидивом (23 vs 5 %), существенно лучше была как 3-летняя выживаемость без рецидива (62 vs 33 %), так и общая выживаемость (ОВ) (67 vs 57 %) ($p < 0,0001$). При использовании многофакторного анализа было показано, что алло-ТГСК в первой ремиссии улучшает общую и безрецидивную выживаемость не только в группе больных ОМЛ высокого риска, но и в группе промежуточного риска ($p < 0,0001$), в т. ч. у пациентов старше 50 лет. Авторы работы считают, что в настоящее время алло-ТГСК по праву может считаться наилучшей стратегией постремиссионной терапии пациентов с ОМЛ промежуточного риска.

Другой исследовательской группой представлены результаты лечения больных ОМЛ промежуточного риска в первой ремиссии, у 30 из которых была выполнена алло-ТГСК. Трансплантация проводилась от родственного (43 %) и неродственного (57 %) доноров после миелоаблативной подготовки бусульфаном и циклофосфаном (40 %) или РИК флударабином и мелфаланом (60 %). Группу контроля составили 19 больных, не имевших донора или отказавшихся от алло-ТГСК и продолживших ХТ. Летальность, связанная с лечением, в группах алло-ТГСК и ХТ составила 16 и 11 %, а частота рецидива — 10 и 53 % соответственно. Прогнозируемая 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость после алло-ТГСК составили 84 и 60 %, а в группе ХТ — 40 и 31 % соответственно. Таким образом, анализ результатов лечения больных ОМЛ промежуточного риска в первой ремиссии с использованием программ, включавших только ХТ или алло-ТГСК, показал, что при сравнимом уровне летальности, связанной с лечением ($p = 0,69$), выполнение алло-ТГСК значительно улучшает безрецидивную выживаемость ($p = 0,001$) и уменьшает частоту рецидива ($p = 0,002$). Имеется также тенденция улучшения ОВ в группе алло-ТГСК ($p = 0,10$).

Как известно, результаты цитогенетического исследования при установлении диагноза во многом определяют прогноз и тактику лечения больного

ОМЛ. Около 50 % больных ОМЛ имеют нормальный кариотип и относятся к категории промежуточного риска. Дополнительное обследование, выявляющее у некоторых из этих пациентов молекулярные дефекты, показывает, что группа больных промежуточного риска очень гетерогенна, что позволяет выделить подгруппы пациентов, требующих различной постремиссионной терапии. Например, у больных ОМЛ с нормальным кариотипом, имеющих мутации генов *NPM1* и *CEBPA*, прогноз сходен с таковым у пациентов низкого цитогенетического риска, поэтому они не имеют явных показаний к алло-ТГСК в ранней фазе заболевания. Напротив, обнаружение определенного нарушения гена *FLT3* (internal-tandem duplication — ITD) ассоциируется с высоким риском рецидива ОМЛ и может быть основанием к раннему (в первой ремиссии) использованию алло-ТГСК в программе лечения больного, хотя пока эффективность алло-ТГСК в этой группе пациентов четко не доказана.

Дополнительные клинически значимые мутации выявлены и у пациентов из группы низкого цитогенетического риска. Например, известно, что у $1/3$ больных ОМЛ с t(8;21) или inv(16) возникают рецидивы. Недавно обнаружено, что мутация гена *c-kit* ассоциируется с высоким риском рецидива у больных этой группы. В настоящее время открывается протокол интенсификации терапии первой линии больных ОМЛ низкого цитогенетического риска, но с мутацией *c-kit*. Протокол включает использование алло-ТГСК в первой ремиссии.

В качестве иллюстрации влияния мутаций некоторых генов на исход терапии ОМЛ группа врачей из Испании представила результаты своего исследования. У 181 больного ОМЛ промежуточного и высокого цитогенетического риска после 1–2 курсов индукции ремиссии и консолидации высокими дозами цитозара в зависимости от наличия или отсутствия донора выполняли либо алло-ТГСК, либо аутологичную трансплантацию (ауто-ТГСК). По результатам цитогенетического и молекулярного обследования (определение генотипа *NPM1/FLT3-ITD*) пациентов разделили на три группы: 1) группа промежуточного цитогенетического риска с благоприятным генотипом (имеются мутации *NPM*, соотношение *FLT3/ITD* < 0,3), всего 36 больных; 2) группа промежуточного цитогенетического риска с неблагоприятным генотипом (мутации *NPM* отсутствуют и/или соотношение *ITD/FLT3* > 0,3), в эту группу вошел 81 больной; 3) группа высокого

цитогенетического риска, к которой отнесены 32 больных. ОВ в течение 5 лет составила в трех группах 63 ± 9 , 29 ± 5 и 7 ± 5 % соответственно ($p < 0,001$). Прогнозируемая ОВ в течение 5 лет у пациентов первой группы после ауто-ТГСК и алло-ТГСК были сравнимы (77 ± 12 %), тогда как выживаемость больных 2-й и 3-й групп, получивших алло-ТГСК в первой ремиссии, значительно выше, чем при других вариантах лечения ($p = 0,019$). Она составила 58 ± 10 % по сравнению с 22 ± 6 % при лечении без трансплантации. Авторы заключают, что выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии улучшает прогноз у больных ОМЛ высокого цитогенетического риска и промежуточного цитогенетического риска с неблагоприятным генотипом, и считают необходимой политику активного поиска альтернативных доноров для больных этих групп.

Возрастание роли ТГСК из альтернативных источников

В связи с ограниченностью терапевтических возможностей ХТ и ауто-ТГСК, а также с расширением показаний к алло-ТГСК при лечении ОМЛ возникает вопрос о подборе донора для трансплантации. Поскольку HLA-идентичный родственник донор имеется только у небольшой части пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, возрастает роль трансплантации с использованием альтернативных источников ГСК: клеток костного мозга (КМ) от неродственных доноров и стволовых клеток периферической крови (СКПК), пуповинной крови (ПК), гаплоидентичных доноров.

Важность HLA-совместимости при неродственных пересадках и ее влияние на исход лечения ОМЛ продемонстрировали итальянские исследователи. Анализируемая группа включала 60 пациентов, 24 из которых находились в первой ремиссии, 8 — во второй и 28 — в более продвинутых фазах болезни. В 1-ю группу вошло 23 больных с полностью совместимым донором (10/10 антигенов), во 2-ю группу — 37 пациентов, имевших несовместимость с донором по 1–3 антигенам. При проведении алло-ТГСК в первой ремиссии посттрансплантационная летальность в течение года составила в 1-й и 2-й группах 7 и 30 % соответственно, частота рецидива в течение 4 лет — 0 и 14 % и 4-летняя ОВ — 92 и 60 % соответственно. При выполнении алло-ТГСК на более продвинутых стадиях ОМЛ в 1-й и 2-й группах посттрансплантационная летальность составила 45 и 46 %, частота

рецидива — 14 и 77 %, ОВ в течение 4 лет — 52 и 10 % соответственно. Таким образом, при совместимости донора и реципиента (10/10) результаты миелоаблативной неродственной трансплантации при ОМЛ оказались успешными при проведении ее как в первой ремиссии, так и на более продвинутой стадии болезни. Это также является свидетельством того, что, по всей вероятности, при неродственных пересадках эффект «трансплантат против лейкоза» не связан непосредственно с увеличением частоты РТПХ.

В одном из исследований, включившем 76 пациентов в возрасте 50 лет и более, было показано, что у больных ОМЛ старшего возраста, т. е. в ситуациях, когда родственный HLA-идентичный сиблинг может оказаться очень пожилым, при проведении алло-ТГСК использование молодого неродственного HLA-идентичного донора дает, по крайней мере, не худшие результаты.

Роль алло-ТГСК в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

Мнения об использовании ТГСК при лечении ОЛЛ, представленные на конференции, можно суммировать следующим образом.

Алло-ТГСК остается единственным способом излечения многих пациентов с ОЛЛ, по результатам многофакторного анализа выполнение трансплантации по современным методикам (после 2004 г.) явилось определяющим для улучшения ОВ взрослых больных ОЛЛ. Пациентам с ОЛЛ группы высокого риска на момент диагноза, а также медленно отвечающим на стандартную индукционную терапию или имевшим рецидив в большинстве центров планируют проведение алло-ТГСК.

При отсутствии родственного совместимого донора должна выполняться неродственная пересадка, главным образом, после миелоаблативного кондиционирования, преимущественно включающего тотальное терапевтическое облучение. Статус болезни на момент трансплантации и развитие хронической РТПХ — главные факторы, определяющие вероятность рецидива после алло-ТГСК. Родственная и неродственная трансплантации в первой ремиссии ОЛЛ имеют сходные отдаленные результаты, в т. ч. при Rh+ ОЛЛ. Иматиниб рекомендуют использовать при Rh+ ОЛЛ как до алло-ТГСК, так и после нее. Показано, что препарат хорошо переносится и не увеличивает летальности, связанной с трансплантацией. Алло-ТГСК — метод терапии, потенциально излечивающий ОЛЛ взрослых — заболевание, при котором другие способы лечения имеют минимальный шанс на полный успех. Алло-ТГСК должна чаще использоваться в первой ремиссии ОЛЛ, чем применялась в течение последних 20 лет.

Недостаточная трансплантационная активность при лечении ОЛ

По мнению рабочей группы по ОЛ (Acute Leukaemia Working Party of EBMT), в настоящее время донор для трансплантации может быть подобран всем больным ОЛ, имеющим показания к алло-ТГСК. Тем не менее трансплантация выполняется не всем нуждающимся. Было проведено исследование активности 31 европейского трансплантационного центра по поиску HLA-идентичных сиблингов и альтернативных доноров и выполнению алло-ТГСК у взрослых больных ОЛ, имеющих показания для такого вида лечения.

С 2003 по 2006 г. 702 пациента с ОЛ были взяты под наблюдение в 31 центре, у 490 из них был ОМЛ, у 212 — ОЛЛ. Большинству пациентов (80 %) HLA-типирование выполнено при постановке диагноза (443) или в первой ремиссии (172), у 75 больных — в более продвинутой фазе болезни, только 12 пациентам трансплантация не планировалась. Родственный HLA-идентичный донор был обнаружен у 309 (44 %) пациентов, но показания к родственной трансплантации определены только у 269. Большинству пациентов, имеющих идентичного сиблинга, запланированная алло-ТГСК выполнена в течение года от момента проведения типирования (215 больных, 80 %). Показания к алло-ТГСК от альтернативного донора установлены в 202 случаях, но поиск альтернативного донора осуществлялся только для 108 (51 %) больных. В течение года неродственная алло-ТГСК проведена только 30 % больных. Отмечено малое количество обращений для поиска идентичной ПК и гаплоидентичного донора. Авторы работы предполагают, что недостаточная активность по поиску неродственного донора обусловлена наличием некоторого предубеждения по отношению к этому виду лечения как у пациентов, так и в трансплантационных центрах.

В итальянском ретроспективном исследовании, включившем 282 пациента в период с января 2004 г. по ноябрь 2008 г., было показано, что 81,2 % всех кандидатов на алло-ТГСК смогли получить это лечение, в т. ч. в 56,4 % случаев алло-ТГСК была проведена от альтернативных доноров. При этом общая частота выполнения алло-ТГСК в группе больных ОМЛ составила 90,7 %.

ЗАВИСИМОСТЬ ИСХОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ ХАРАКТЕРИСТИК ИСТОЧНИКА АЛЛОГЕННЫХ ГСК

В настоящее время в качестве источника для алло-ТГСК приблизительно в 70 % случаев используются СКПК, традиционный источник ГСК, костный мозг используется приблизительно у 25 % больных, доля ПК составляет около 5 % при алло-ТГСК. Для выполнения неродственной трансплантации донор КМ/СКПК и реципиент должны совпадать по HLA-A, -B, -C, -DRB1 антигенам 8/8 (допускается совпадение 7/8). Для ПК допускается совпадение 6/6 и даже 4/6 по HLA-A, -B и -DRB1,

доза перелитых ядросодержащих клеток (ЯСК) в трансплантате должна быть равна или более $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ массы тела реципиента.

Чтобы выяснить сравнительную эффективность различных источников неродственных ГСК были рассмотрены исходы 1240 трансплантаций после миелоаблативной подготовки у взрослых с ОЛ (707 ОМЛ, 533 ОЛЛ). Медиана наблюдения составила 2 года. Статус болезни на момент трансплантации был сходен в группах сравнения (иден-

тичные 8/8 КМ и СКПК, не полностью идентичные 7/8 КМ и СКПК, ПК). Пациенты, получившие ПК, были моложе и чаще имели диагноз ОЛЛ; HLA-совместимость ПК и реципиента в 74 % трансплантаций определялась как 4/6. По результатам анализа было отмечено преимущество использования полностью совместимых КМ и СКПК: посттрансплантационная летальность в течение 2 лет оказалась более низкой в этой группе: 27 % при СКПК и 26 % при КМ по сравнению как с не

полностью идентичными СКПК — 42 % и КМ — 37 % ($p = 0,001$), так и с ПК — 41 % ($p < 0,001$). Частота рецидива в течение 2 лет составила 30 % в группе СКПК 8/8, 28 % — КМ 8/8, 24 % — СКПК 7/8, 26 % — КМ 7/8 и 26 % — в группе ПК. Вероятная выживаемость, свободная от болезни, в течение 2 лет у реципиентов СКПК при степени совместимости 8/8 составила 39 %, КМ 8/8 — 41 %, ПК — 33 %, СКПК 7/8 — 34 % и КМ 7/8 — 34 %. Авторы считают, что трансплантация ПК может быть рекомендована при отсутствии HLA-совместимого неродственного донора (8/8), если трансплантат ПК содержит достаточное количество клеток.

Еще один анализ результатов HLA полностью или частично совместимых неродственных трансплантаций, проведенных при ОЛ, включал оценку результатов 110 трансплантаций СКПК и 385 трансплантаций КМ с учетом статуса болезни, HLA-совместимости донора-реципиента и возраста больного. Было установлено, что посттрансплантационная летальность, частота рецидива, ОВ и выживаемость, свободная от болезни, после трансплантаций СКПК и КМ оказались сходными, но риск развития хронической РТПХ был значительно выше в группе СКПК ($p < 0,001$).

При анализе влияния количества перелитых клеток на исход нерод-

ственной алло-ТГСК было выявлено, что увеличение количества перелитых ЯСК выше уровня $4 \times 10^8/\text{кг}$ при неродственной не полностью совместимой трансплантации (7/8) уменьшает летальность, связанную с лечением, и увеличивает ОВ больных ОЛ.

Влияние варианта миелоаблативного режима кондиционирования на исход трансплантации ПК представлен группой Eurocord-EBMT-Netcord. Поскольку до последнего времени не был установлен оптимальный вариант миелоаблативного режима кондиционирования перед трансплантацией ПК от одного донора у взрослых больных, авторами был выполнен анализ трансплантаций у 240 пациентов. При использовании подготовки, включавшей флударабин, бусульфан и тиотепу, отмечено более частое восстановление нейтрофилов к 60-му дню после трансплантации (93 % случаев; $p < 0,001$), тромбоцитов — к 180-му дню (67 %; $p = 0,007$), реже наблюдалась тяжелая острая РТПХ (17 %; $p = 0,002$) и летальность вне рецидива (14 %; $p = 0,01$). Полученные результаты позволяют предложить данный режим кондиционирования для улучшения ранних исходов неродственных трансплантаций ПК от одного донора, хотя улучшения отдаленных результатов не наблюдалось. При сравнении трех вариантов кондиционирования была

отмечена сходная эффективность проведенного лечения, выживаемость, свободная от болезни в течение 2 лет, составила 30–32 % ($p = 0,41$).

В случае необходимости проведения алло-ТГСК при отсутствии совместимого родственного или неродственного донора в качестве возможного источника ГСК кроме ПК рассматриваются также ГСК, полученные от родственного частично совместимого донора (гапло-трансплантация). Использование такой клеточной терапии с расчетом на эффект «трансплантат против опухоли» показано, прежде всего, при ОЛ плохого прогноза. При этом парциально совместимый трансплантат является чрезвычайно грозным и в то же время изысканным оружием, т. к. попытка индукции реакции «трансплантат против опухоли» может обернуться фатальной РТПХ. Улучшение результатов при гаплогенетичных алло-ТГСК было достигнуто за счет совершенствования методик ее проведения, в частности обеспечения адекватной Т-деплеции трансплантата, переливания стимулированного КМ, а также выполнения молекулярного типирования для идентификации генов *KIR* (killer immunoglobulin-like receptors), которое ряд исследователей использовали и применительно к совместимым родственным трансплантациям.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМАХ

Как отмечалось в материалах конференции EBMT в 2008 г., место ауто-ТГСК в программе лечения наиболее часто встречающихся лимфом определено: ауто-ТГСК является методом выбора терапии химиочувствительного рецидива диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Лечение резистентных к ХТ агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ), их рецидивов после ауто-ТГСК и рецидивов лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается большой проблемой.

При лимфоме алло-ТГСК в ряде случаев может обеспечить эффект «трансплантат против опухоли», но выполнение трансплантации сопровождается высокой посттрансплантационной смертностью, особенно у пациентов в продвинутой стадии болезни. Использование алло-ТГСК после РИК позволяет уменьшить

летальность вне связи с рецидивом. В одном из представленных исследований после алло-ТГСК с РИК в течение 3 лет была отмечена посттрансплантационная летальность на уровне 23 % и частота рецидивов — 60 %. При этом, если у больных НХЛ низкой степени злокачественности и при периферических Т-клеточных лимфомах риск рецидива оставался приемлемым, то при ЛХ и агрессивных В-клеточных НХЛ полезность алло-ТГСК с РИК четко пока не определена в связи с высокой частотой последующего рецидива или прогрессирования болезни. Необходимо отметить, что посттрансплантационная летальность и частота рецидива были значительно выше в группе химиорезистентных больных по сравнению с химиочувствительными.

На конференции были представ-лены также результаты алло-ТГСК

у 101 больного ДВКЛ, имевшего рецидив после ауто-ТГСК и, следовательно, плохой прогноз. Алло-ТГСК выполняли после миелоаблативного режима у 36 больных, после РИК — у 63. Результаты лечения всей группы пациентов таковы: в течение 3 лет летальность вне рецидива составила 28,2 %, частота рецидива — 30,1 %, выживаемость без прогрессирования — 41,7 %, ОВ — 53,8 %. Посттрансплантационная летальность зависела от возраста больного (рубеж — старше 45 лет; $p = 0,01$), длительности интервала до рецидива после ауто-ТГСК (< 12 мес.; $p = 0,01$) и использования КМ в качестве трансплантата ($p = 0,003$). Риск рецидива оказался значительно более высоким при алло-ТГСК у больных с рефрактерной лимфомой ($p = 0,03$). Применение РИК приводило к снижению смертности, связанной с

лечением ($p = 0,1$), но увеличивало риск очередного рецидива. Авторами делается заключение, что выполнение алло-ТГСК в полной ремиссии заболевания может существенно улучшить ее результаты, поэтому в такой клинической ситуации использование РИК может не отразиться на выживаемости, свободной от прогрессирования.

В другом исследовании с целью уменьшения опухолевой массы перед алло-ТГСК и улучшения результатов лечения пациентов с рецидивом агрессивной В-клеточной НХЛ использовали тандем ауто/алло-ТГСК-РИК у 23 больных. Медиана интервала между пересадками оказалась довольно большой и составила 4 мес. Летальность вне рецидива была 26 %, выживаемость, свободная от прогрессирования, — 51 %, ОВ — 64 %. Более половины больных (57 %) сохраняют полную ремиссию (медиана наблюдения 38 мес.).

Еще одна попытка увеличения противоопухолевой активности алло-ТГСК-РИК была предпринята группой исследователей из Германии у 20 больных с рефрактерной лимфомой или в рецидиве после ауто-ТГСК. Они использовали комбинацию алло-ТГСК-РИК с радиоиммунотерапией иттрием-90 ($^{90}\text{Y-CD20}$, Zevalin). Радиоиммунотерапия не увеличивала токсичности алло-ТГСК. Медиана наблюдения за пациентами составила 258 (81–497) дней. За время наблюдения умерло 11 больных (рецидивы — в 6 случаях, суицид — в 1, инфекция — в 3, РТПХ — в 1). Из 20 пациентов живы 9 (45 %), из них 7 — в полной ремиссии, 2 — с частичным ответом, у 1 — развился рецидив.

Другими немецкими авторами для профилактики рецидива/прогрессиро-

вания агрессивной В-клеточной НХЛ после алло-ТГСК-РИК предлагается использовать инфузии донорских лимфоцитов в сочетании с введением моноклонального анти-CD20-антитела — ритуксимаба, который может снижать риск РТПХ и одновременно оказывать цитотоксическое воздействие на В-клеточную лимфому.

Группа GEL/ТАМО представила результаты алло-ТГСК-РИК в сочетании с введением ритуксимаба у 24 больных с агрессивной В-клеточной НХЛ, в т. ч. с рецидивом после ауто-ТГСК. Кондиционирование включало флударабин и мелфалан, 12 пациентам дополнительно вводили ритуксимаб 375 мг/м² в дни –8, –1, +8 и +15. Эффект оценивали на день +100: 67 % больных ответили на лечение (13 — достигли полной ремиссии и 1 — частичной), у 33 % (7 больных) наблюдалось прогрессирование болезни. При оценке результатов в более отдаленный период (медиана наблюдения 35 мес.): умерло 15 больных, в т. ч. 8 (33 %) в связи с прогрессированием лимфомы, живы 8 (33 %) пациентов, 7 (29 %) из них — в ремиссии.

Интересны результаты еще двух исследований больших групп больных агрессивной НХЛ с плохим прогнозом.

В одном из проспективных исследований есть некоторые особенности методики кондиционирования, профилактики РТПХ и поддерживающей терапии. В исследование было включено 65 больных агрессивной НХЛ: 59 % были рефрактерны к ХТ, 48 % — находились в фазе прогрессирования, у 71 % пациентов в анамнезе была ауто-ТГСК, из них у 78 % развился ранний рецидив. Алло-ТГСК выполнялась после так называемой подготовки промежуточной

интенсивности. После алло-ТГСК пациенты получали ритуксимаб по 4 введения с дня +21 и +175. Для анализа оказались доступны 59 больных. За время наблюдения (медиана составила 1,8 года) умерло 30 пациентов, в т. ч. 19 — вследствие причин, связанных с лечением. После 1 года наблюдения ОВ составила 49 %, выживаемость без прогрессирования — 39 %, частота рецидива — 28 %, частота серьезной (> 1 степени) РТПХ — 73 %. Авторы оценивают результаты лечения как очень обнадеживающие.

Авторы второго (ретроспективного) исследования утверждают, что алло-ТГСК особенно эффективна в лечении агрессивных лимфом с плохим прогнозом при использовании РИК. Из регистра GИТМО были отобраны 173 больных с агрессивной лимфомой в фазе рецидива после ауто-ТГСК. У 78 пациентов алло-ТГСК была проведена в период активной болезни, в 72 случаях удалось до выполнения алло-ТГСК получить частичный ответ или стабилизацию лимфомы, статус болезни еще у 23 пациентов неизвестен. Миелоаблативное кондиционирование выполнено у 55 больных, РИК — у 118. Более половины (68 %) больных ответили на лечение, достигнув полной или частичной ремиссии, у 32 % пациентов не было ответа или наблюдалось прогрессирование. Посттрансплантационная летальность составила 32 %. При медиане наблюдения после алло-ТГСК 6 мес. ОВ составила 52 %, причем она была значительно выше в группе пациентов, получивших алло-ТГСК после РИК, по сравнению с группой миелоаблативного кондиционирования ($p = 0,001$).

ТГСК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ММ)

Индукционная ХТ с последующей ауто-ТГСК (стандартная программа ведения пациента с впервые выявленной ММ), как известно, не приводит к излечению опухоли. В 2008 г. на конгрессе EBMT приводили предварительные результаты использования программы ауто/алло-ТГСК с РИК у таких пациентов, обращая внимание на появление плато кривой выживаемости после такого лечения. В материалах настоящего конгресса представлены примеры все более активного использования этого метода лечения как у больных с впервые выявленной ММ, так и при рецидивах болезни.

Группой итальянских авторов представлены результаты лечение

20 больных ММ, которым после первичной индукционной терапии была выполнена ауто-ТГСК (кондиционирование — мелфалан 200 мг/м²), а еще через 3–4 мес. проведена алло-ТГСК с РИК. Не было ни одного случая смерти, связанной с трансплантацией. РТПХ возникла у 12 пациентов, в т. ч. хроническая РТПХ — у 8. Частота полных и почти полных ремиссий возросла после алло-ТГСК с 30 до 70 %. При медиане наблюдения 62,2 мес. общая и бессобытийная выживаемость составили 62,2 и 36,2 мес. соответственно.

Еще в одном исследовании были проанализированы отдаленные результаты лечения 162 больных с впервые выявленной ММ, получавших

первичную индукционную терапию без включения так называемых новых препаратов. Пациентам, имеющим HLA-идентичного сиблинга (82 человека), затем была выполнена программа ауто/алло-ТГСК, у 80 больных, не имеющих донора, провели 1 или 2 ауто-ТГСК. Через 6 лет в группе ауто/алло-ТГСК медиана ОВ не достигнута, в группе двойной ауто-ТГСК ОВ составляет 52 мес. ($p = 0,004$). Бессобытийная выживаемость значительно более длительна в группе пациентов, имевших HLA-идентичного донора: 35 vs 29 мес. ($p = 0,009$).

EBMT Multiple Myeloma Subcommittee был представлен анализ результатов лечения двух больших

групп больных с впервые выявленной ММ. После первичной индукционной терапии (VAD или аналогичный курс) пациентам выполняли либо ауто-ТГСК (кондиционирование — мелфалан 200 мг/м²), либо ауто/алло-ТГСК с РИК (флударабин 30 мг/м² × 3 + ТТО 2 Гр). Во всех случаях донором для алло-ТГСК являлся идентичный сиблинг. В группу ауто/алло-ТГСК с РИК вошло 110 пациентов, в группу ауто-ТГСК — 250, в т. ч. 122 пациентов, получивших тандем-ауто-ТГСК. Две группы больных хорошо совпадали по стандартным прогностическим параметрам ММ. При сравнении результатов лечения в группах ауто/алло-ТГСК и ауто-ТГСК была отмечена сходная частота полных ремиссий (44 и 38 %; $p = 0,32$). Летальность, не связанная с рецидивом, в течение 24 мес. была выше в группе ауто/алло-ТГСК (12 vs 5 %; $p = 0,012$). Через 60 мес. частота рецидива в группе ауто/алло-ТГСК была значительно ниже (45 vs 71 % в группе ауто-ТГСК; $p = 0,00078$), ОВ в группах ауто/алло-ТГСК и ауто-ТГСК составила 65 и 58 %, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 39 и 21 % соответственно. В подгруппах пациентов с делецией хромосомы 13 (del13) ОВ была 65 vs 52 % в группе без хромосомных aberrаций, а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 32 vs 8 %. В подгруппах пациентов без del13 ОВ составила 70 vs 52 % в группе с данной делецией,

а выживаемость, свободная от прогрессирования, — 47 vs 22 %. Все различия ОВ были статистически недостоверны. У больных ММ, леченых ауто/алло-ТГСК, в т. ч. в подгруппе с del13, частота рецидива была значительно ниже, чем в группе ауто-ТГСК. Кривая выживания больных ММ, леченных ауто/алло-ТГСК, после 40 мес. сформировала плато, в группе больных с ауто-ТГСК формирования плато кривой выживаемости не наблюдалось.

Результаты использования программы ауто/алло-ТГСК у 23 пациентов с рецидивами ММ после первой ауто-ТГСК были представлены французской группой исследователей. У 13 (56 %) больных донорами для алло-ТГСК были HLA-идентичные сиблинги. В результате лечения полная ремиссия была достигнута у 9 больных, очень хорошая частичная ремиссия — у 8, частичная — у 4, у 2 пациентов заболевание прогрессировало, несмотря на лечение. Посттрансплантационная летальность в течение года составила 13 %. Острую РТПХ имели 19 больных, хроническую РТПХ — 11. У 10 (41,6 %) пациентов после трансплантации зарегистрирован очередной рецидив ММ, из них 6 пациентов живы (медиана 38,3 мес.). Живы без рецидива ММ 8 (34,7 %) пациентов, 5 — в полной ремиссии, 3 — в очень хорошей частичной ремиссии, медиана наблюдения составила 36,8 мес. При сравнении «близнецовым методом» результатов

лечения данной группы больных с группой без алло-ТГСК (21 пациент) было отмечено значительное улучшение ОВ после рецидива в случае выполнения аллогенной трансплантации ($p = 0,0072$).

Поскольку вероятность длительного выживания больных ММ зависит от полноты ремиссии, а она не всегда достигается даже после алло-ТГСК, предпринимаются попытки посттрансплантационной иммунотерапии с использованием лимфоцитов донора. В итальянском исследовании с целью получения полной ремиссии 32 больным ММ, у которых после алло-ТГСК была достигнута только частичная ремиссия, выполнялась инфузия донорских лимфоцитов (ДЛИ). Если полная ремиссия не достигалась и после ДЛИ, к лечению добавляли талидомид, бортезомиб или леналидомид. Полная молекулярная ремиссия достигнута у 47 % больных после ДЛИ и еще у 40 % — при комбинации ДЛИ с одним из перечисленных выше новых средств. В 13 % случаев для того, чтобы добиться полной ремиссии после ДЛИ, применяли два новых средства. Достижение полной ремиссии улучшало 5-летнюю выживаемость, свободную от прогрессирования (53 vs 35 %; $p = 0,03$), и ОВ (90 vs 62 %; $p = 0,06$). Авторы считают целесообразным проведение посттрансплантационной терапии для улучшения качества ремиссии, достигнутой с помощью трансплантации.