

Материалы 37-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ)

Подготовили канд. мед. наук К.Н. Мелкова, С.Г. Пушкарева

С 03 по 06 апреля 2011 г. в Париже (Франция) состоялся 37-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ).

Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных различным аспектам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Отдельно обсуждались вопросы расширения показаний к трансплантациям и лечения острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая по-прежнему остается наиболее серьезным осложнением аллогенных трансплантаций (АлТ).

Особое внимание также было уделено новым разработкам методик клеточной терапии с использованием эмбриональных, мезенхимальных плюрипотентных стволовых клеток, которые в ближайшем будущем могут стать источниками материала для трансплантации. Специальный симпозиум был посвящен роли аутологичной трансплантации (АуТ) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), представления о полезности которой противоречивы.

Исходя из тематики журнала «Клиническая онкогематология», в настоящем обзоре мы бы хотели остановиться на некоторых материалах конгресса, посвященных современному взгляду на целесообразность использования трансплантаций ГСК в программе лечения острых лейкозов, лимфом, хронического миелолейкоза (ХМЛ) и множественной миеломы (ММ).

Более подробную информацию о конгрессе можно получить на сайте: www.congex.ch/ebmt2011/ и в журнале «Bone Marrow Transplantation» (Vol. 46, Suppl. 1). Интерес для клиницистов могут представлять и такие обсуждаемые темы, как трансплантации ГСК при солидных опухолях, неопухолевых заболеваниях, а также лечение радиационных поражений.

При ознакомлении с большим количеством сообщений на конгрессе по клиническому использованию трансплантаций ГСК в онкогематологии обращает на себя внимание несколько аспектов:

- расширение применения АлТ, в т. ч. при заболеваниях, при которых несколько лет назад это лечение считалось слишком опасным (например, ММ) или неэффективным (например, лимфома Ходжкина);
- появление четких рекомендаций о проведении АлТ на более ранних стадиях заболеваний (например, в первой ремиссии острого лимфобластного лейкоза [ОЛЛ] у большинства взрослых пациентов, а не только больных с R⁺ позитивным ОЛЛ);
- увеличение количества трансплантаций от неродственных доноров, не полностью совместимых родственных доноров и ГСК из пуповинной крови.

Связано это расширение показаний, по-видимому, с неудовлетворенностью результатами лечения больных гемобластомами традиционными способами и со снижением смертности, обусловленной трансплантацией (transplant related mortality, TRM).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Острый миелобластный лейкоз

Хотя более чем у 80 % больных ОМЛ моложе 60 лет удается получить полную ремиссию, у большинства из них без постремиссионной терапии возникает рецидив.

Больные ОМЛ из группы высокого риска практически не имеют шансов на излечение без использования в постремиссионной терапии АлТ. И таких пациентов достаточно много, например, только мутация *FLT3-ITD* (маркер

плохого прогноза) обнаруживается приблизительно у 25 % всех больных ОМЛ. АлТ от совместимого родственного донора, выполненная в первой ремиссии, способна изменить исход болезни. Поскольку большинство па-

циентов не имеют HLA-совместимых родственных доноров, возникает вопрос, может ли неродственная АлТ быть столь же эффективной.

Группа авторов из Германии представила на конгрессе результаты АлТ в первой ремиссии *FLT3-ITD*-позитивного ОМЛ в двух группах больных (63 имели родственного донора и 65 - совместимого неродственного). Статистическое исследование не выявило существенных различий TRM ($p = 0,50$) и частоты рецидива ($p = 0,25$) в этих группах. Неблагоприятными факторами оказались длительный промежуток между диагнозом и АлТ ($p = 0,08$) и определенная локализация (IB1) мутации *FLT3-ITD* ($p = 0,05$).

В качестве неродственного источника ГСК для трансплантации при ОМЛ все чаще используется пуповинная кровь. В обзоре, представленном EUROCORD and the Acute Leukaemia Working party of the EBMT, был приведен ретроспективный анализ результатов 604 трансплантаций ГСК пуповинной крови больным ОМЛ. Трансплантации выполняли в первой, второй-третьей ремиссиях и в более продвинутой стадии болезни. Использовали как миелоаблятивный режим кондиционирования (МАК), так и режим сниженной (или редуцированной) интенсивности (РИК). Общая TRM в течение 1 года составила 21 %. Рецидив развился в 31 % случаев в группе МАК и в 30 % в группе РИК. Частота рецидива в течение 2 лет при АлТ в первой ремиссии была 27 %, во второй-третьей ремиссии - 29 %, в более продвинутой стадии - 56 % ($p = 0,001$). Выживаемость, свободная от лейкоза, в течение 2 лет после АлТ с МАК, выполненной в первой, второй-третьей ремиссиях и в более продвинутых стадиях болезни, составила 50, 27 и 17 % соответственно. При АлТ после РИК в этих же группах пациентов она была 35, 44 и 18 % соответственно. Авторы приходят к заключению, что АлТ после МАК или РИК с использованием в качестве трансплантата ГСК из пуповинной крови - оправданный путь лечения больных ОМЛ высокого риска, не имеющих HLA-идентичного донора.

По мнению исследователей из Hospital Saint Antoine (Париж), трансплантат из пуповинной крови может обладать некоторыми особыми свойствами. Они выполнили трансплантацию пуповинной крови 4 больным ОМЛ, имеющим делецию хромосомы 7 (-7/del17q) после РИК в фазе рецидива лейкоза. Ремиссия, полученная после АлТ, оказалась длиннее, чем первая, что может свидетельствовать об эффекте «трансплантат против лейкоза»,

хотя известно, что родственная АлТ малоэффективна при таком цитогенетическом нарушении.

Итальянские авторы представили результаты пилотного исследования трансплантации ГСК из еще одного источника - это Г-КСФ-стимулированный костный мозг, полученный от гаплоидентичного родственного донора. 42 больным ОМЛ очень высокого риска (30 больных в первой и второй ремиссиях, 12 - в продвинутой стадии) была выполнена АлТ костного мозга от гаплоидентичного донора. Донору перед забором ГСК вводили Г-КСФ в дозе 4 мкг/кг/сут в течение 7 дней. Костный мозг забирали в 0-й день и переливали без дополнительной обработки. 4 пациентов умерли рано. Из остальных 38 больных острая РТПХ I степени развилась у 28 (74 %) пациентов, III-IV степени - у 2 (5 %). Экстенсивная хроническая РТПХ наблюдалась в 7 % случаев. TRM в течение 1 года была ниже у пациентов в первой-второй ремиссии (29 %), при продвинутой стадии лейкоза она составила 44 %. Частота рецидива была 28 и 44 % соответственно. У 30 больных, которым АлТ выполнена в ранней стадии, общая выживаемость в течение 1 и 5 лет составляет 73 и 62 % соответственно, а выживаемость, свободная от лейкоза, - 62 и 54 %.

Таким образом, при проведении трансплантации в ранней стадии ОМЛ была отмечена низкая частота острой и хронической РТПХ и относительно невысокая посттрансплантационная смертность. Подчеркнута возможность urgentного получения материала для трансплантации больному с высоким риском рецидива ОМЛ.

Помимо эффекта консолидации ремиссии у больных ОМЛ из группы высокого риска АлТ может оказаться полезной при лечении первично-резистентных к химиотерапии больных ОМЛ. Было проведено сравнение результатов АлТ у 60 больных в первой ремиссии ОМЛ (МАК) и 51 больного в стадии активного резистентного ОМЛ (пациенту выполнялась химиотерапевтическая циторедукция и затем сразу АлТ с РИК). Общая выживаемость в течение 1, 2 и 4 лет составила соответственно 82, 72 и 67 % в группе, получившей АлТ в первой ремиссии, и 64, 50 и 33 % в группе так называемой срочной трансплантации. Смертность, не связанная с рецидивом, составила 10 % при трансплантации в первой ремиссии vs 25 % при «срочной трансплантации»; частота рецидива - 23 vs 35 %. Подчеркивается, что в группе «срочной трансплантации» у 27 боль-

ных (из группы 51 пациента) АлТ была выполнена после первого же курса индукционной терапии, не приведшего к ремиссии, и их результаты оказались лучше, чем у тех 24 больных, которым ремиссию перед трансплантацией пытались получить длительно. Общая выживаемость в течение 2 лет в этих группах была 56 vs 33 % ($p = 0,02$).

Мнения о целесообразности использования АуТ в программе лечения ОМЛ остаются противоречивыми вследствие отсутствия проспективного сравнительного исследования в условиях современной поддерживающей терапии и использования периферических ГСК. Сотрудниками израильского госпиталя выполнено ретроспективное исследование, демонстрирующее результаты АуТ в качестве консолидации первой ремиссии у 107 больных ОМЛ. Наблюдались низкая TRM (0,89 %), высокая общая (52,24 %) и бессобытийная выживаемость (48,76 %). Частота рецидива составила 46 %. Сделано заключение о возможности использования АуТ у больных ОМЛ из групп промежуточного и высокого риска, не имеющих совместимого донора.

Острый лимфобластный лейкоз

В отличие от P^+ ОЛЛ, требующего обязательного использования АлТ в первой ремиссии, показания к АлТ при P^- ОЛЛ в первой ремиссии пока четко не установлены. Анализ результатов выполненного в последнее время проспективного исследования показал эффективность родственной АлТ в первой ремиссии при P^- ОЛЛ.

Насколько целесообразно выполнение неродственной АлТ в этой ситуации?

Японские авторы проанализировали результаты 681 АлТ в первой ремиссии у взрослых больных P^- ОЛЛ, представленных в регистре Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. При сравнении групп родственных ($n = 335$) и неродственных ($n = 346$) АлТ существенных различий в общей выживаемости отмечено не было (63 vs 62 % за 4 года наблюдения). Рецидив чаще возникал после родственной АлТ (32 vs 22 % в течение 4 лет; $p = 0,02$). С другой стороны, TRM была значительно выше при неродственной трансплантации (27 vs 15 % за 4 года; $p = 0,0002$).

В подгруппе из 102 пациентов в возрасте 45 лет и старше АлТ проводилась после РИК. В течение 2 лет общая выживаемость и выживаемость, свободная от лейкоза, были идентичны

и составили 71 %, частота рецидива - 21 %, TRM - 29 %. У пациентов того же возраста после МАК: общая выживаемость - 65 %, выживаемость, свободная от лейкоза, - 62 %, частота рецидива - 15 %, летальность вне рецидива - 35 %.

Было показано, что неродственная АлТ может оказаться наилучшим

лечением взрослых больных Р⁺-ОЛЛ в первой ремиссии. У пациентов 45 лет и старше, а также у больных, не способных перенести АлТ после МАК, хорошим методом лечения Р⁺-ОЛЛ в первой ремиссии служит АлТ после РИК.

Эффективность АлТ после РИК (в т. ч. и от неродственных доноров) у па-

циентов старшего возраста подтверждается результатами ретроспективного исследования European Group for Blood and Marrow Transplantation. Более того, указывается, что ранняя АлТ после РИК от неродственного донора эффективна как при Р⁻, так и Р⁺ ОЛЛ. Того же мнения придерживаются и другие эксперты.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМАХ

Неходжкинские лимфомы

За последние 15 лет высокодозная химиотерапия с последующей АуТ стала стандартным методом лечения многих больных лимфомами в течение последних 15 лет. Ежегодно в регистр EBMT вносят данные более чем о 3000 таких трансплантаций.

При диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) около 40-50 % пациентов могут быть излечены стандартной химиолучевой терапией, остальные нуждаются в проведении высокодозной химиотерапии, в т. ч. с поддержкой аутологичными ГСК. Наилучшие результаты АуТ имеет при ее выполнении в ремиссии, достигнутой на фоне химиотерапии второй линии. Но в ряде случаев АуТ может оказаться эффективной и при использовании ее сразу после констатации резистентности к терапии первой линии (обычно R-СНОР). Так, при выполнении АуТ 25 больным ДВККЛ, достигшим только частичного ответа после 6 циклов R-СНОР в медицинском университете г. Катовице (Польша), у всех пациентов была получена ремиссия (у 2 - только после двух АуТ). Полную ремиссию продолжительностью 6-120 мес. (медиана 62 мес.) сохраняют 24 человека, лишь один больной умер через 2 года от АуТ в связи с прогрессированием лимфомы.

Многие исследователи отмечают, что с началом стандартного использования ритуксимаба в первой линии терапии В-клеточных лимфом лечение рецидивов и первично-рефрактерных случаев стало более сложным и во многих случаях высокодозная химиотерапия с АуТ оказывается неэффективной. Таким больным предлагают усиливать лечение включением в режим кондиционирования радиоиммунотерапии.

В многоцентровом рандомизированном итальянском исследовании 43 пациента с CD20+ агрессивными лимфомами в стадии рецидива или в случае первичной рефрактерности

были рандомизированы на АуТ после подготовки ВЕАМ (n = 21) или АуТ после подготовки Z-ВЕАМ (ВЕАМ в комбинации с Ibritumomab Tiuxetan [Зевалин]) (n = 22). Перед трансплантацией проводили терапию второй линии, все пациенты ответили на нее, но у 17 сохранялись положительные результаты ПЭТ-КТ. Зевалин вводили в дозе 0,4 мКи/кг в день -14 перед АуТ. Посттрансплантационной летальности не наблюдалось. Выживаемость, свободная от прогрессирования, в течение 2 лет составила 55 и 30 % после кондиционирования Z-ВЕАМ и ВЕАМ соответственно (p = 0,2). Наибольшие преимущества изучаемого способа лечения были продемонстрированы в группе пациентов, имевших промежуточный риск до начала лечения: выживаемость, свободная от прогрессирования, была 62 vs 17 % в группах Z-ВЕАМ и ВЕАМ соответственно (p = 0,07). Таким образом, отмечено, что комбинация Зевалина в стандартных дозах с высокодозной химиотерапией ВЕАМ хорошо переносится и, возможно, представляет собой более эффективный режим кондиционирования перед АуТ, чем просто ВЕАМ.

Группа авторов из Германии провела изучение оптимального интервала между введением антител к CD20 - 90Yttrium ibritumomab-tiuxetan (Зевалин) - и началом высокодозной химиотерапии ВЕАМ перед АуТ. Больным с рецидивами или рефрактерными В-клеточными лимфомами выполнялось 2-4 цикла терапии второй линии, а затем АуТ после кондиционирования Z-ВЕАМ. В исследование было включено 26 пациентов. Ответ на лечение перед и после АуТ составил 65 и 91 % соответственно. 2 больных умерли на 7-й и 18-й дни после трансплантации от инфекционных осложнений. Оптимальным для введения Зевалина был признан день -10. При медиане длительности наблюдения 18 мес. (диапазон 4-50 мес.) прогнозируется

выживаемость, свободная от прогрессирования, и общая выживаемость в течение 3 лет на уровне 59 и 73 % соответственно. Исследователи делают заключение, что Z-ВЕАМ в качестве режима кондиционирования перед АуТ обеспечивает высокую частоту полного ответа и, возможно, длительный контроль над лимфомой.

Несмотря на терапевтические возможности высокодозной химиотерапии с АуТ и радиоиммунотерапии у многих больных НХЛ не удается получить ремиссию заболевания. Возможный путь дальнейшего лечения таких пациентов - проведение АлТ. Результаты такого подхода на конгрессе представила группа врачей из Германии. В исследование вошло 88 пациентов с рефрактерной НХЛ или в рецидиве заболевания. В анамнезе у больных было до 7 курсов разнообразной химиотерапии, а у 47 - АуТ. Кондиционирование перед АлТ выполнялось теосульфатом и флударабином. На момент проведения АлТ у 25 пациентов констатировали наличие полной ремиссии, у 42 - частичной, у 21 - рефрактерную лимфому в фазе прогрессирования. После АлТ у 69 из 88 больных получена полная ремиссия. Из 88 человек умерло 45: 21 - от инфекционных осложнений, 4 - от РТПХ, 6 - в связи с прогрессированием лимфомы, 7 - в связи с очередным рецидивом, 7 - от причин, не связанных с лимфомой и лечением. Общая выживаемость в течение 3 лет составила 50 %, выживаемость, свободная от болезни, - 44 %. Таким образом, проведение АлТ может быть рассмотрено в качестве возможного пути терапии больных с резистентной лимфомой и при рецидивах опухоли.

На сегодня остается актуальным использование АуТ в первой линии терапии лимфомы зоны мантии, такое лечение обеспечивает высокую частоту полных ремиссий и достаточно длительную выживаемость. На конгрессе

приводились данные о достижении в течение 1 и 3 лет общей выживаемости на уровне 90 и 70 %, бессобытийной выживаемости - 83 и 58 % соответственно.

Насколько эти результаты свидетельствуют об излечении, попыталась установить другая группа исследователей. Ими был проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов всех АуТ, выполненных пациентам с лимфомой зоны мантии и внесенных в регистр The French Society of HSCT. В исследование было включено 500 АуТ у пациентов, большинство из которых (86 %) имели IV стадию болезни, медиана возраста в группе составила 55 лет. В первой линии терапии АуТ использована у 394 (78,8 %) больных. Средний срок наблюдения - 34,4 мес. Бессобытийная выживаемость в течение 3 и 5 лет составила 63,3 и 44,8 % соответственно, общая выживаемость - 79,5 и 68,2 % соответственно. На кривых выживаемости плато не формируется и рецидивы регистрируются даже после 7 лет от проведения АуТ.

Лимфома Ходжкина

Высокодозная химиотерапия с АуТ считается стандартным методом лечения больных с химиочувствительной первично-рефрактерной лимфомой Ходжкина (ЛХ). Но больные с рефрактерной не химиочувствительной ЛХ также могут ответить на это лечение.

Например, из 86 больных ЛХ, которые оказались резистентными или прогрессировали при терапии первой линии (ABVD), после второй линии (дексаметазон + ICE) 24 пациента были признаны «химиочувствительными», а 62 - «не химиочувствительными». Всем выполнена АуТ. В двух группах прогнозируемая 10-летняя общая выживаемость составила 75

и 52 % (разница статистически незначима) и выживаемость, свободная от болезни, - 65 и 51 % соответственно (разница статистически незначима).

В другой большой группе больных ЛХ ($n = 551$), которые не ответили или прогрессировали при терапии второй линии, всем была выполнена АуТ после кондиционирования BEAM. Общая выживаемость составила 69,2 %, выживаемость, свободная от прогрессирования, - 42,6 %, TRM - 5,9 %.

Хотя при рецидивах ЛХ высокодозная химиотерапия с последующей АуТ обеспечивает большую частоту вторых ремиссий, ряд больных на лечение не отвечают и им предлагается АлТ, особенно в случаях, если имеется совместимый родственный донор.

Эффективность АлТ у больных ЛХ была продемонстрирована на конгрессе в работе авторов, выполнивших ретроспективный анализ всех АлТ при ЛХ ($n = 245$), внесенных в регистр в период с 1995 по 2009 г. АлТ проводились как от родственных ($n = 110$), так и неродственных ($n = 135$) доноров. Медиана возраста составила 31 год (диапазон 11-64 года). Более половины больных (165 человек, или 67 %) перенесли АуТ в среднем за 11,6 мес. до АлТ. Статус болезни на момент выполнения АлТ был следующий: в 13,5 % случаев - полная ремиссия, в 25,3 % - частичная ремиссия, в 13,9 % - химиочувствительный рецидив, в 39,9 % - фаза прогрессирования ЛХ. Медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 16,9 мес., но имелась строгая корреляция со временем выполнения АлТ. У пациентов, подвергшихся трансплантации до 2000 г., медиана общей выживаемости была 7,2 мес., в период с 2001 по 2003 г. - 9,1 мес., в 2004-2006 гг. - 38,5 мес. и в 2007-2009 гг. - 25,3 мес. Возраст,

тип донора и даже фаза болезни перед АлТ существенно не влияли на общую выживаемость, тем не менее отмечено улучшение результатов АлТ в последние годы.

Поскольку АлТ все чаще рассматривается как возможный путь терапии больных ЛХ при резистентности и рецидиве, на конгрессе были представлены результаты обзора библиографических баз данных (EMBASE, MEDLINE, PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials), содержащих информацию по этому вопросу. Для анализа было отобрано 8 исследований, содержащих информацию о 454 пациентах. Авторы обзора заключают, что имеющиеся данные не позволяют с полной уверенностью оценивать преимущества и риски АлТ в этой группе больных. Однако достаточно определенно показано, что АлТ от неродственного донора после РИК значительно улучшает выживаемость по сравнению с химио- или химиолучевой терапией; при оценке общей выживаемости после АлТ от родственного или неродственного донора существенных различий не обнаружено.

В то же время на конференции был представлен опыт исследования АлТ, не подтверждающий ее эффективность при ЛХ. В небольшой группе больных ($n = 21$) с рецидивами или рефрактерной ЛХ АлТ проведена после РИК, в большинстве случаев ($n = 18$) донором был сиблинг. Результаты оказались разочаровывающими. Все пациенты умерли, причем 6 (28 %) - до 100-го дня после трансплантации. У 13 (62 %) человек причиной смерти был рецидив (медиана продолжительности жизни составила 348 дней). По мнению авторов, результаты свидетельствуют в пользу отсутствия эффекта «трансплантат против опухоли» при ЛХ.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в первой линии терапии ХМЛ привело к изменению политики использования АлТ в программе лечения больных, о чем свидетельствует обзор собственного материала, представленный врачами больницы из Гамбурга. С 2002 по 2009 г. АлТ (родственные и неродственные, после МАК и РИК) выполнены у 68 больных ХМЛ. Ежегодное количество АлТ по поводу ХМЛ за этот период уменьшилось с 23 до 5

трансплантаций в год преимущественно за счет АлТ, выполненных в первой хронической фазе. Напротив, количество трансплантаций в продвинутой фазе болезни увеличилось и составило в 2009 г. 80 % всех трансплантаций по поводу ХМЛ.

Частота использования ИТК перед АлТ увеличилась с 39 % в 2002 г. до 100 % в 2009 г., а в посттрансплантационный период - с 18 (2002-2004 гг.) до 62 % (2007-2009 гг.).

В среднем пациенты принимали ИТК в течение 17 + 19,4 мес. перед АлТ и 20 + 16,8 мес. после АлТ.

Результаты: общая выживаемость пациентов, которым АлТ была выполнена в первой хронической фазе, составила 85 % (плато кривой выживания формируется после 10 мес.). При АлТ в более продвинутых стадиях общая выживаемость в течение 1 и 2 лет составляет 65 и 47 % соответственно. Пациенты, которым АлТ выполнена

в первой хронической фазе, имели статистически значимые преимущества по показателям общей и безрецидивной выживаемости ($p = 0,002$ и $p = 0,001$).

В заключение авторы констатируют, что использование ИТК до и после АлТ стало стандартом. Целесообразность же замены МАК на РИК перед АлТ требует дополнительных обоснований, хотя статистически значимых различий в исходах трансплантаций после этих видов кондиционирования ими не выявлено.

Аналогичные результаты лечения больных ХМЛ представлены в ма-

териале университетской больницы Эссена. С 2002 г. АлТ выполнена у 185 больных ХМЛ, в т. ч. у 124 человек в первой хронической фазе от родственных и неродственных доноров после МАК, включавшего тотальное облучение (АлТ проводилась в связи с неэффективностью или плохой переносимостью иматиниба). 5-летняя общая выживаемость составила 87 и 80 % в группах с родственным и неродственным донором соответственно. Рецидив возник в 16 (13 %) случаях, у 10 пациентов после следующее использование инфузии

лимфоцитов донора, интерферона или ИТК оказалось эффективным, 3 выполнена ретрансплантация от альтернативного донора. Трансплантация вне первой хронической фазы была проведена 61 пациенту от различных доноров. Во второй-третьей хронической фазе ХМЛ находилось 34 больных, в фазе акселерации - 14 и в период манифестации бластного криза - 13. Общая выживаемость была 55, 45,5 и 15,4 % соответственно. Гематологический рецидив возник в 18, 22 и 71,5 % случаев соответственно.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Современные представления о месте трансплантаций ГСК в лечении больных ММ были хорошо отражены в обзоре, представленном германской группой. Авторы считают, что результаты лечения больных ММ остаются неудовлетворительными. Хотя в последние годы выживаемость таких пациентов улучшилась, главным образом вследствие использования высокодозной химиотерапии и АуТ, фатальное прогрессирование болезни только отодвигается во времени. Проведение АлТ потенциально способно привести к излечению пациента, поскольку аллогенный трансплантат не содержит миеломных клеток и присутствует эффект «трансплантат против опухоли», но развитие этого направления лечения тормозилось до последнего времени в связи с высокой TRM. Использование РИК до АлТ ведет к уменьшению смертности, но неизбежно возрастает число рецидивов. Результаты 3 проспективных исследований, опубликованные в последнее время, показали, что при ММ АлТ после РИК не имеет существенных преимуществ перед АуТ по показателям общей выживае-

мости и выживаемости без прогрессирования.

В обзоре приводится анализ собственных данных о результатах лечения 78 больных ММ с использованием АлТ (медиана возраста 49 лет). У 24 пациентов в анамнезе более 1 АуТ, 27 пациентов находились в фазе прогрессирования. Совместимый родственный донор имелся у 32 больных, остальные получили неродственный трансплантат. Кондиционирование включало мелфалан (140 или 200 мг/м²), тотальное облучение тела (8-12 Гр) или сочетание циклофосфида, флударабина и антитимоцитарного глобулина. После АлТ 93 % пациентов имели полную или очень хорошую частичную ремиссию. 5 больных умерли до стадирования ММ. Общая TRM в течение 2 лет составила 21,8 %. Хроническая РТПХ регистрируется у 25 % больных. У пациентов, которые находились минимум в частичной ремиссии на момент АлТ, кривая выживания сформировала плато на уровне более 63 % ($n = 30$).

Факторами риска, отрицательно влияющими на показатели как общей выживаемости, так и выживаемости,

свободной от прогрессирования, были следующие: более 1 АуТ в анамнезе ($p = 0,00$), АлТ позднее 10 мес. от АуТ ($p = 0,03$), отсутствие хотя бы частичной ремиссии на момент АлТ ($p = 0,002$), использование РИК ($p = 0,01$) и низкое число CD34/MNC в трансплантате ($p = 0,38$). При мультивариантном анализе данных более 1 АуТ в анамнезе и РИК оказались независимыми факторами риска.

Авторы заключают, что раннее и более агрессивное лечение, особенно молодых пациентов, способно улучшить до настоящего времени неудовлетворительные результаты терапии ММ.

Мнение о том, что АлТ после РИК не приводит к излечению ММ и даже не улучшает выживаемость, свободную от болезни, подтверждается материалами и других авторов, хотя было представлено и противоположное заключение.

Если проведение АлТ не планируется, то замена дексаметазона и антрациклинов в первой линии индукции на бортезомиб и талидомид приводит к увеличению количества полных ремиссий после АуТ и улучшению общей выживаемости.