

Материалы 38-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга — EBMT (апрель 2012 г., Женева)

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

С 1 по 4 апреля 2012 г. в Женеве (Швейцария) состоялся 38-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT). Президент конгресса — Jakob R. Passweg. Научная программа конгресса включала проведение симпозиумов, образовательных сессий и рабочих совещаний, посвященных ключевым вопросам трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В настоящем обзоре мы остановимся на некоторых материалах конгресса, посвященных современному взгляду на место ТГСК в программе лечения острых лейкозов, множественной миеломы и лимфом.

Более подробную информацию о конгрессе можно получить на сайте <http://www.congrex.ch/ebmt2012/> и в журнале «Bone Marrow Transplantation» (Vol. 47, Suppl. 1).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Трансплантационная активность при острых лейкозах продолжает увеличиваться во всем мире. К настоящему времени в регистре острых лейкозов (ALWP) зарегистрировано 82 500 аллогенных (аллоТГСК) и аутологичных (аутоТГСК) трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток.

Острые миелоидные лейкозы

В последние годы результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) с использованием трансплантаций не улучшаются, несмотря на тщательно отобранные методики подбора доноров и совершенствование принципов сопроводительной терапии. **Основными проблемами остаются рецидивы и смертность от реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) тяжелой степени.**

С целью изменения ситуации предпринимаются попытки:

- среди больных ОМЛ с плохим прогнозом выделять подгруппу пациентов с непрерывно рецидивирующим течением ОМЛ, т. е. нуждающихся в особом или дополнительном лечении;
- уменьшить токсичность режимов кондиционирования для:
 - снижения смертности от токсичности как таковой;
 - уменьшения вероятности развития тяжелой РТПХ (возникновение РТПХ в определенной степени также связано с интенсивностью кондиционирования).

С целью уменьшить токсичность режима кондиционирования чаще всего рассматривается возможность использования бусульфана (Bu) для в/в введения вместо

препарата для приема внутрь, отказ от включения тотального терапевтического облучения (ТТО) в режимы кондиционирования при ОМЛ и более широкое применение вместо миелоаблативного кондиционирования (МАК) редуцированной интенсивности кондиционирования (РИК). Доказательств, что противоопухолевая эффективность трансплантации при этом не утрачивается, пока не получено и на конференции не представлено.

Результаты аллоТГСК в зависимости от молекулярного подтипа ОМЛ

Результаты аллоТГСК при ОМЛ плохого прогноза зависят от молекулярного подтипа заболевания. На конгрессе они были представлены в статистической работе, выполненной по данным регистра EBMT.

Эффективность аллоТГСК в первой ремиссии у больных, имеющих мутации FLT3-ITD ($n = 120$), сравнивали с группой больных ($n = 206$) с отсутствием хромосомных нарушений. 5-летняя выживаемость без лейкоза составила 58 и 71 %, частота рецидивов — 30 и 16 % соответственно.

Анализировались данные больных, имеющих MLL-перестройки ($n = 138$): группа пациентов с благоприятным вариантом MLL-перестроек t(9;11) и t(11;19) и группа с неблагоприятным вариантом — t(6;11) и t(10;11). Общая 2-летняя выживаемость (ОВ) после аллоТГСК составила 70 и 29 %, а частота рецидивов — 25 и 47 % соответственно.

У больных ОМЛ с моносомальным кариотипом (МК-ОМЛ) ($n = 189$) эффективность аллоТГСК крайне низкая. 3-летняя выживаемость, свободная от лейкоза, — всего 24 %, частота рецидивов — 55 %.

У больных с t(6;9) ($n = 73$) 5-летняя ОВ составила 55 %, частота рецидивов соответствует таковой при ОМЛ промежуточного риска.

Авторы делают заключение о важности и необходимости определения молекулярного подтипа ОМЛ для уточнения риска рецидива и принятия мер для его профилактики после аллоТГСК.

Наиболее плохой прогноз имеют больные с МК-ОМЛ. Может ли аллоТГСК на начальных этапах заболевания изменить прогноз, пока неясно. EBMT представило результаты аллоТГСК в первой ремиссии ОМЛ у 4119 больных, из которых 171 (4,2 %) пациент отвечал критериям МК-ОМЛ. 2-летняя ОВ больных МК-ОМЛ составила 35,5 %, тогда как в группе больных с другими цитогенетическими аномалиями она была существенно выше (63,2 %; $p < 0,0001$).

Напротив, при ОМЛ высокого риска с наличием мутации FLT3-ITD терапия с использованием аллоТГСК признается эффективной. Такое заключение делают авторы крупного германского исследования. Авторы наблюдали 257 больных — носителей мутации, из них 182 пациента имели низкую частоту этого маркера и 75 — высокую. АллоТГСК с целью консолидации ремиссии получило 47 и 30 больных из групп с низкой и высокой частотой мутаций, остальным пациентам были выполнены дополнительные курсы химиотерапии (ХТ). ОВ в течение 3 лет в группах аллоТГСК составила 61 и 59 % соответственно, тогда как в группах ХТ — только 43 и 11 %.

В ряде исследований указывается на необходимость принятия особых дополнительных мер по профилактике рецидивов после аллоТГСК у некоторых групп больных ОМЛ плохого прогноза. Однако детально эти меры не представлены.

Только в одной работе автором предлагается больше полагаться не на интенсивность кондиционирования, а на реакцию «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). В качестве методик, активирующих эффект РТПЛ, упоминаются:

- увеличение интенсивности ХТ индукции ремиссии;
- начало кондиционирования перед аллоТГСК до выхода из цитопении после индукционной терапии;
- использование 5-азацитина после аллоТГСК.

Автор полагает, что в такой ситуации может оказаться эффективной и аллоТГСК-РИК.

Уменьшение токсичности режима кондиционирования (подготовки к аллоТГСК)

Замена бусульфана для приема внутрь на бусульфан для внутривенного введения. Бусульфан/циклофосфамид (Ву/Су) — один из классических режимов МАК перед аллоТГСК. Однако в связи с непредсказуемой абсорбцией бусульфана в таблетках прием препарата внутрь осложнялся веноокклюзионной болезнью (ВОБ) у 10–12 % пациентов. Используемый в последние годы Ву для в/в введения имеет более предсказуемую фармакокинетику и меньшую токсичность. Были представлены результаты аутоТГСК, выполненных после кондиционирования, включавшего Ву для в/в введения, у 209 больных ОМЛ. Только 4 (1,9 %) пациента имели ВОБ, с летальным исходом в 1 случае. Летальность, связанная с трансплантацией, за 3 года составляет 6 %. Меньшая токсичность Ву для в/в введения по сравнению с формой для приема внутрь показана и в других работах, представленных на конгрессе.

Сравнение двух видов миелоаблативного кондиционирования (ТТО/Су и в/в Ву/Су). До появления бусульфана для в/в введения сравнение отдаленных результатов двух традиционно применяющихся режимах МАК (ТТО/Су и Ву/Су) не выявляло преимуществ одного из них при ОМЛ. В связи с появлением и широким использованием новой (внутривенной) формы бусульфана, обладающей меньшей токсичностью, вновь встал вопрос о сравнении режимов кондиционирования. Рабочая группа EBMT в последнее время выполнила несколько ретроспективных исследований, базирующихся на данных регистра. Сравнили результаты аллоТГСК при ОМЛ в первой ремиссии, первом рецидиве и при рефрактерности после кондиционирования ТТО/Су и в/в Ву/Су. При всех вариантах течения ОМЛ результаты аллогенных трансплантаций, включая приживление, летальность, не связанную с рецидивом, частоту рецидивов, ОВ и выживаемость без лейкоза, оказались сходными при двух методах кондиционирования. Частота острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была предсказуемо ниже при трансплантации в период ремиссии ОМЛ после кондиционирования в/в Ву/Су. В группе пациентов с первым рецидивом использование кондиционирования в/в Ву/Су привело к лучшей выживаемости, как общей, так и свободной от лейкоза. Авторы отмечают необходимость проведения хорошо организованных контролируемых исследований для определения оптимальных режимов подготовки в лечении ОМЛ с различными вариантами течения заболевания.

В работе, представленной группой исследователей из Базеля, приводятся результаты сравнения частоты острой РТПХ у 96 больных ОМЛ после аллоТГСК с МАК (ТТО 12 Гр/Су, $n = 54$ и в/в Ву/Су, $n = 42$). Частота острой РТПХ на 100 дней составила 67 vs 39 % ($p < 0,001$). Летальность, связанная с аллоТГСК, на 1 год составила 22,7 vs 14,8 % ($p = 0,96$), а частота рецидивов на 2 года — 24,2 vs 29,6 % соответственно ($p = 0,7$). ОВ на 2 года — 56,8 и 53,7 % соответственно ($p = 0,78$).

EBMT приводит результаты ретроспективного сравнения эффективности аллоТГСК от совместимого неродственного донора у больных ОМЛ в первом рецидиве. Кондиционирование: ТТО 12 Гр/Су ($n = 95$) и в/в Ву/Су ($n = 74$). Медиана возраста пациентов в группах сравнения составила 38 и 42 года соответственно. В группе с подготовкой в/в бусульфаном аллоТГСК выполнялись позже, чем с ТТО (медиана времени проведения 2007 и 2004 гг. соответственно; $p < 0,001$). Группы были статистически сопоставимыми по ФАВ-вариантам ОМЛ, цитогенетическим характеристикам, времени от постановки диагноза до аллоТГСК, полу донора и ЦМВ-статусу. Частота достижения ремиссии после аллоТГСК в группах ТТО/Су и в/в Ву/Су составила 54 и 72 % ($p = 0,02$), острой РТПХ II степени и выше — 33 и 37 %, летальность в первые 100 дней — 38 и 25 % соответственно ($p = 0,25$). Летальность вне связи с рецидивом и частота рецидивов в течение 2 лет не отличались ($p = 0,2$ и $p = 0,56$). На 2 года выживаемость без лейкоза составила 18 и 23 % ($p = 0,045$), а ОВ — 21,5 и 37,6 % соответственно ($p = 0,013$). Наиболее важным прогностическим фактором для частоты рецидивов, ОВ и выживаемости без лейкоза при многомерном анализе оказалось время от диагноза до трансплантации. В заключение авторы отметили, что аллоТГСК от неродственного донора у больных

ОМЛ в первом рецидиве после кондиционирования в/в Ву/Су привела к увеличению количества ремиссий и лучшим показателям выживаемости, хотя, возможно, это также связано с более высоким уровнем сопроводительной терапии в более поздние годы проведения аллоТГСК после в/в Ву/Су.

Таким образом, некоторая противоречивость результатов использования двух видов кондиционирования, которая очевидна из приведенных выше работ, требует выполнения хорошо спланированных контролируемых исследований для уточнения места ТТО/Су и в/в Ву/Су при подготовке больных ОМЛ к аллоТГСК.

Замена МАК на РИК?

Результатов проспективных сравнительных рандомизированных исследований по эффективности аллоТГСК при ОМЛ после МАК и РИК на конференции представлено не было.

Есть группа работ, в которых приводятся отдаленные результаты аллоТГСК после РИК, МАК и так называемого миелоаблативного кондиционирования сниженной токсичности (МКСТ; reduced-toxicity myeloablative conditioning). В этих работах исследовались качество жизни, частота и тяжесть РТПХ, летальность вне связи с рецидивом, частота развития вторичных опухолей. К сожалению, в анализируемые группы были включены пациенты с различными онкогематологическими заболеваниями, что не позволило оценить ОВ и частоту рецидивов.

Кроме того, в материалах конференции присутствует некоторая терминологическая путаница при определении интенсивности режимов кондиционирования. Например, в работе, представленной EBMT, появляются термины «умеренное» (intermediately) РИК, «немиелоаблативное» (non-myeloablative) РИК, «гиперинтенсивное» МАК, которые не приняты широко в литературе и не используются в других материалах конференции.

Достаточно четко представила результаты сравнения МАК-РИК группа авторов из Бельгии, Нидерландов и Швейцарии. В работе демонстрируется эффективность консолидации первой ремиссии у 1105 больных ОМЛ в возрасте 40–60 лет. В качестве консолидации ремиссии применяли аллоТГСК после МАК ($n = 237$) и РИК ($n = 144$), а также аутоТГСК ($n = 254$) и третий курс ХТ ($n = 470$). В группы МАК и РИК было включено больше пациентов с высоким риском, чем в группах аутоТГСК и ХТ. Пациенты из групп МАК и РИК были сопоставимы по риску ОМЛ и EBMT-шкале риска, но различались по времени (годы) выполнения трансплантации и частоте использования Т-деплеции. Группа аллоТГСК в сравнении с альтернативной консолидацией имела более высокие показатели 3-летней ОВ (56 vs 46 %; $p < 0,001$) вне зависимости от риска ОМЛ. Показатели ОВ после аутоТГСК и ХТ существенно не различались. При сравнении МАК и РИК (многомерный анализ) показатели летальности вне рецидива на 5 лет, выживаемости без лейкоза и частоты рецидивов оказались статистически незначимыми, как и различия в показателях ОВ ($p = 0,55$). **В заключение авторы подчеркивают необходимость использования аллоТГСК в качестве стандартной консолидации первой ремиссии ОМЛ промежуточного и высокого риска и считают необходимым выполнение проспективного исследования по**

сравнительной оценке РИК/МАК у пациентов с ОМЛ молодого возраста.

Исследователи из Израиля проанализировали аллоТГСК, выполненные в период с 2000 по 2009 г. у 726 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Через 2 года после аллоТГСК живы без рецидива 246 больных (ОМЛ/МДС — 131, ОЛЛ — 24, ХМЛ — 29, лимфомы — 48, неопухольевые заболевания — 14). АллоТГСК выполнялась после МАК у 72 пациентов, РИК — у 118, МКСТ — у 56. Хроническую РТПХ имело 44 и 29 % больных из групп МАК и РИК/МКСТ соответственно ($p = 0,03$). Через 2 года после аллоТГСК продолжают получать иммуносупрессивную терапию 68 и 43 % больных ($p = 0,001$). Прогнозируемая на 5 лет после трансплантации выживаемость, свободная от болезни, составила 84 и 82 % соответственно. Летальность, не связанная с рецидивом, — 7 % в обеих группах (МАК и РИК/МКСТ). Частота рецидивов в первые 2 года — 9 и 11 % соответственно. Таким образом, отдаленные результаты трансплантаций после МАК и РИК/МКСТ оказались сходными.

Еще в одной работе анализировалась частота вторичных опухолей после 931 аллоТГСК с разными режимами кондиционирования: МАК (257, в т. ч. 111 с ТТО), РИК (449, в т. ч. флударабин/Ву-промежуточные дозы или флударабин/мелфалан), МКСТ (225, в т. ч. флударабин/Ву-высокие дозы и флударабин/треосульфат). Развитие вторичной опухоли наблюдали в 21 случае, после кондиционирования РИК/МКСТ — в 19, после МАК (Ву/Су) — в 2 у больных с ТТО ни одного случая развития вторичной опухоли не зарегистрировано. Частота развития вторичной опухоли в течение 10 лет составила 5,3 %, в т. ч. 2,2 % после Ву/Су, 8,8 % после флударабин/Ву-промежуточные дозы или флударабин/мелфалан, 5,5 и 7,8 % после флударабин/Ву-высокие дозы и флударабин/треосульфат соответственно ($p = 0,05$ для Ву/Су против РИК/МКСТ). Авторы обращают внимание на большую частоту вторичных опухолей у пациентов, получавших в качестве режима кондиционирования перед аллоТГСК комбинацию флударабина с алкилирующими препаратами.

Интересны также результаты еще одной работы, представленной на конференции в виде стендового доклада. В течение последних 10 лет резко возросла трансплантационная активность центров Восточного Средиземноморья, в связи с чем была образована группа Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBT). В 2003–2009 гг. в регистре EMBT зафиксировано 1984 аллоТГСК от совместимых родственных доноров после МАК, а в регистре EMBMT — 440 таких трансплантаций. Группа EMBT сравнила эффективность трансплантаций, представленных в обоих регистрах. Для сравнения было отобрано по 431 пациенту из каждого регистра, совпадающих по возрасту, FAB-варианту лейкоза, цитогенетическому риску, источнику гемопоэтических стволовых клеток, интервалу между постановкой диагнозом и аллоТГСК, а также полу донора. Результаты через 3 года от времени аллогенных трансплантаций (EMBT vs EMBT) оказались следующими: летальность, не связанная с рецидивом, — 16 и 11 % ($p = 0,07$), частота рецидивов — 13 и 19 % ($p = 0,053$), выживаемость без лейкоза — 70 и 69 % ($p = 0,97$), ОВ — 74 и 73 % ($p = 0,81$), острая РТПХ II–IV степени — 30 и 25 %

($p = 0,1$), хроническая РТПХ — 40 и 46 % соответственно ($p = 0,14$). Несмотря на различия социально-экономических условий, общего состояния здравоохранения и трансплантационного опыта, результаты аллоТГСК от совместимых родственных доноров у больных ОМЛ в первой ремиссии оказались сопоставимыми.

Аутологичные ТГСК при ОМЛ

АутоТГСК по-прежнему широко используется для консолидации первой ремиссии ОМЛ, но ее эффективность у больных с промежуточным и, особенно с высоким риском мала.

Результаты использования аутоТГСК при ОМЛ низкого риска представлены группой авторов из Израиля. Как известно, даже в группе ОМЛ низкого риска частота рецидивов может достигать 40–50 %. У 61 больного ОМЛ низкого риска в возрасте 45 лет (диапазон 18–72 года) для индукции ремиссии использовали схему «3+7». Постремиссионная терапия включала либо 3 курса цитарабина в высоких дозах, либо аутоТГСК после Ву/Су. Пациентам, не достигшим ремиссии, или тем, у кого развился рецидив после консолидации, выполняли аллоТГСК. Медиана наблюдения составила 16 мес. (диапазон 2–93 мес.). Результаты представлены в табл. 1.

При выполнении трансплантации по сравнению с ХТ наблюдалось:

- статистически значимое увеличение показателей ОВ как после аутоТГСК ($p = 0,0001$), так и аллоТГСК ($p = 0,08$);
- уменьшение частоты рецидивов как при аутоТГСК ($p = 0,021$), так и аллоТГСК ($p = 0,06$).

По мнению авторов, результаты их исследования свидетельствуют о целесообразности использования аутоТГСК для консолидации первой ремиссии у больных ОМЛ низкого риска. Ожидать рецидива, который требует проведение аллоТГСК, нецелесообразно.

Аналогичные результаты использования аутоТГСК для консолидации первой ремиссии у 289 больных ОМЛ представлены итальянскими авторами (26 % — низкий риск, 68 % — промежуточный и 6 % — высокий). На 10 лет выживаемость, свободная от болезни, составила 79 % в группе низкого риска и 51 % в группе высокого/среднего.

В работе из Испании приводятся следующие результаты аутоТГСК, выполненных в качестве консолидации ремиссии у 62 пациентов с ОМЛ, абсолютное большинство (92 %) которых находились в первой ремиссии. На 5 лет выживаемость, свободная от болезни, в целом составила 48 % (после 5 лет наблюдения рецидивов не отмечено). В группе больных с высоким риском этот показатель был на уровне 38 %.

В течение последних 10 лет при проведении аутоТГСК в качестве трансплантата вместо костного мозга все чаще используют стволовые клетки крови (СКК). **Появились работы, в которых подчеркивается, что большое количество трансплантируемых клеток CD34+, в частности**

более 3×10^6 /кг, служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором (при многомерном анализе), влияющим на частоту рецидивов ОМЛ. Еще в одной из представленных работ исследовалось влияние числа CD34+ клеток крови в день забора. Сравнивались данные больных с концентрацией клеток CD34+ больше или меньше 60 000 в 1 мл. Обнаружено, что больные, у которых в день забора аутологичных СКК концентрация клеток CD34+ была более 60 000/мл, имели более низкие показатели ОВ ($p = 0,0274$) и более короткое время до прогрессирования ($p = 0,0014$). Авторы рекомендуют более сдержанно относиться к проведению аутоТГСК у больных, имеющих высокий уровень циркулирующих клеток CD34+.

Острые лимфобластные лейкозы

АллоТГСК остается обязательным элементом лечения большинства больных ОЛЛ Ph– во второй ремиссии и ОЛЛ Ph+ в первой ремиссии. ТОТ по-прежнему включают в режим кондиционирования перед аллоТГСК при ОЛЛ более чем у 80 % больных.

Результаты аллоТГСК у больных ОЛЛ Ph+ в последние годы значительно улучшились в связи с использованием ингибиторов тирозинкиназы. С 2000 по 2010 г. в регистр EBMT внесены сведения о 1041 больном ОЛЛ Ph+, которым была проведена аллоТГСК в первой ремиссии: 552 пациентам трансплантация выполнялась от родственного донора, а 489 — от HLA-совместимого неродственного. Подготовка МАК использована у 869 (83 %) больных, из них у 719 (83 %) кондиционирование включало ТТО. РИК получило 172 (17 %) пациента, из них с включением ТТО — 47 (27 %). Медиана длительности наблюдения составила 20 мес. (диапазон 1–132 мес.). Для всей когорты на 2 года ОВ и выживаемость без лейкоза составили 54 и 42 % соответственно. **По результатам многомерного анализа, год проведения трансплантации (2007 г. и позже), т. е. время начала регулярного использования ингибиторов тирозинкиназы в большинстве трансплантационных центров, связан со снижением частоты рецидивов как после МАК, так и после РИК ($p = 0,001$).** В МАК-подгруппе включение ТТО в режимы кондиционирования и аллоТГСК после 2007 г. значительно улучшили показатели выживаемости без лейкоза ($p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно). Возраст старше 37 лет оказался плохим прогностическим фактором ($p = 0,001$).

В серии проспективных сравнительных исследований аутоТГСК при ОЛЛ не было выявлено ее большей эффективности в сравнении со стандартной ХТ. В настоящее время интерес к ней вновь повышается в связи с появлением сведений о том, что эффект аутоТГСК при ОЛЛ строго зависит от уровня минимальной остаточной болезни.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

АутоТГСК в настоящее время имеет четко определенное место как в программе терапии впервые выявленной множественной миеломы (ММ), так и при рецидивах, которые, как правило, развиваются.

В связи с высокой у этого контингента больных посттрансплантационной летальностью аллоТГСК после МАК применяют редко. **Для улучшения результатов терапии впервые выявленной ММ за счет эффекта «трансплантат**

Таблица 1. Результаты использования аутоТГСК при ОМЛ низкого риска, по данным исследовательской группы из Израиля

Группа	2-летняя ОВ	Частота рецидивов	Летальность, связанная с трансплантацией
ХТ ($n = 21$)	23,8%	57%	9,5%
АутоТГСК ($n = 22$)	81,8%	23%	4,5%
АллоТГСК ($n = 18$)	50%	27,7%	22,2%

против ММ» в свое время была предложена и в некоторых клиниках используется так называемая тандем-трансплантация (аутоТГСК/аллоТГСК-РИК). Результаты сравнительных рандомизированных исследований по использованию в программе лечения впервые выявленной ММ двойной аутоТГСК и аутоТГСК/аллоТГСК-РИК противоречивы. В материалах конгресса представлены две работы американских авторов, выполнивших статистический обзор нескольких таких исследований по данным, опубликованным в литературе.

В одном исследовании ($n = 1798$) разделение пациентов на группы аутоТГСК/аутоТГСК и аутоТГСК/аллоТГСК-РИК проведено таким образом, что они оказались сопоставимыми по основным прогностическим факторам. В другой работе ($n = 1192$) разделение больных на группы определялось только наличием родственных доноров, группа риска ММ не учитывалась. Частота достижения полной ремиссии в первом исследовании оказалась значительно более высокой в группе аутоТГСК/аллоТГСК-РИК ($p = 0,0004$), тогда как в другом исследовании статистически значимо не отличалась. В обоих исследованиях установлено, что использование аутоТГСК/аллоТГСК-РИК не приводит к увеличению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ (даже при высокой частоте полных ремиссий).

Противоположные результаты представлены в проспективном германском исследовании. Авторы утверждают, что достижение молекулярной ремиссии с помощью аутоТГСК/аллоТГСК-РИК ведет к существенному увеличению показателей ОВ и потенциальному излечению ряда больных. У 73 больных ММ II–III стадии в возрасте 24–64 года (медиана 50 лет) была выполнена аутоТГСК/аллоТГСК-РИК. Аллогенный трансплантат получен от родственных или неродственных доноров. В результате лечения полные ремиссии были достигнуты у 44 (60 %) больных, в т. ч. молекулярные — у 30 (46 %). Из них 15 пациентов имели устойчивую полную молекулярную ремиссию, а 15 — интермиттирующую. 5-летняя ОВ составила 52 % (75 % — при отсутствии $del(13q14)$ и 40 % — при ее обнаружении). 5-летняя ОВ у пациентов со стойкой молекулярной ремиссией составила 91 %, у пациентов, достигших интермиттирующую молекулярную ремиссию, — 87 % ($p = 0,06$).

Аллогенную трансплантацию используют и при лечении рецидивов ММ после терапии первой линии. При сравнении результатов лечения пациентов, которым аллоТГСК выполнена на ранней и поздней стадиях от начала прогрессирования ММ, в первом случае отмечены значительно лучшие показатели 2-летней ОВ (75 vs 60 %; $p = 0,043$) и ВБП (65 vs 30 %; $p = 0,007$). Сходные результаты получены в работе других авторов. У пациентов, которым аллоТГСК-РИК была выполнена до и после 18 мес. от появления клинических признаков прогрессирования, 2-летняя ОВ составила 74 и 40 % соответственно. Авторы делают заключение, что аллоТГСК следует выполнять как можно раньше от начала прогрессирования ММ после первой линии терапии, не дожидаясь многочисленных рецидивов.

Еще один способ улучшить результаты терапии впервые выявленной ММ — проведение поддерживающей терапии после аутоТГСК и аллоТГСК. На конференции были представлены работы, демонстрирующие

результаты поддерживающей терапии несколькими препаратами.

В работе немецких авторов из Гамбурга приводятся результаты аллоТГСК у больных с рецидивами ММ. При выполнении трансплантации использовали миелоаблативный режим кондиционирования сниженной интенсивности (в/в Вu 12,5 мг/кг + Су 120 мг/кг + антитимоцитарный глобулин). В посттрансплантационный период проводилась поддерживающая терапия леналидомидом. Летальность, связанная с трансплантацией, за 1 год составила всего 6 %. Частота полных ремиссий достигал 42 %, частичного ответа — 48 %, показатели ОВ и ВБП на 3 года были 79 и 52 % соответственно. В качестве поддерживающей терапии после аллоТГСК в одном из сообщений упоминается сочетание леналидомидом с бортезомибом. Поддерживающая терапия леналидомидом используется и после аутоТГСК.

Испанской группой по изучению ММ (Spanish Myeloma Group) представлены результаты рандомизированного исследования различных видов поддерживающего лечения после индукционной терапии и аутоТГСК. Больных с впервые выявленной симптоматической ММ (266 пациентов) рандомизировали на поддерживающую терапию таким образом, что в каждой из трех групп возраст, стадия болезни, цитогенетические характеристики и уровень ответа после аутоТГСК были хорошо сбалансированы. Уровень ответа ко времени начала поддерживающей терапии был полным у 51 % больных, квалифицировался как очень хороший частичный — у 23 %, частичный — у 24 %. Поддерживающая терапия выполнялась либо талидомидом по 100 мг/сут + бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни каждые 3 мес. (TV), либо талидомидом 100 мг/сут (T), либо интерфероном α -2b (ИФН) по 3 000 000 ЕД 3 раза в неделю. На фоне поддерживающей терапии количество полных ремиссий выросло в группе TV на 23 %, в группе T — на 11 %, в группе ИФН — на 19 %. Через 24 мес. ВБП составила 78, 63 и 49 % в этих группах соответственно ($p = 0,01$). Показатели ОВ существенно не различались. Таким образом, добавление бортезомиба к талидомиду в поддерживающей терапии после аутоТГСК представляется целесообразным.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛИМФОМАХ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

В программах лечения лимфом аутоТГСК применяют, как правило, для консолидации второй или третьей ремиссии либо при рецидивах. К сожалению, у большинства пациентов излечения достичь не удастся.

АллоТГСК при некоторых вариантах лимфом дает хорошие результаты, но применялась она до последнего времени достаточно редко. Это было связано с высокой посттрансплантационной летальностью (до 40 %) и частым отсутствием совместимых родственных доноров. В последние 10 лет в связи с широким использованием РИК, трансплантатов от неродственных доноров и улучшением сопроводительной терапии аллоТГСК используется чаще, особенно в случаях развития рецидивов после аутоТГСК.

На конгрессе представлена серия работ, описывающих использование аллоТГСК с хорошими отдаленными результатами у больных лимфомами и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

В одной из работ в период 2002–2011 гг. аллоТГСК выполнена у 50 больных в возрасте 22–64 года (медиана 49 лет). Диагноз неходжкинской лимфомы (НХЛ) был у 29 больных, лимфомы Ходжкина (ЛХ) — у 8 и ХЛЛ — у 13. У всех пациентов были поздние стадии заболевания, получили в среднем по 5 линий терапии (от 1 до 8), включая аутоТГСК (44 % больных). Ко времени проведения аллоТГСК в полной ремиссии было 13 (26 %) пациентов, в частичной — 21 (42 %), прогрессирование заболевания наблюдалось у 8 (16 %) человек. Режим кондиционирования включал стандартный ВЕАМ, усиленный введением флударабина по 25 мг/м² 3 дня + ТТО в дозе 2 Гр. Медиана наблюдения составила 3,4 года, под наблюдением остается 30 (60 %) больных. На 3 года ВВП была 58 %, частота рецидивов — 12 %, посттрансплантационная летальность — 30 % (РТПХ стала причиной смерти 10 из 15 больных). Диагноз, стадия болезни и предшествовавшая терапия на исход лечения не влияли. Авторы считают, что аллоТГСК после предложенного ими режима кондиционирования обеспечивает хороший противоопухолевый эффект у больных лимфомами в продвинутой стадии.

В германском регистре трансплантаций стволовых клеток (German Registry for Stem Cell Transplantation) в период с 1998 по 2007 г. зафиксировано 146 аллоТГСК у больных фолликулярной лимфомой (без трансформации; цитологические типы I–IIIА). У 90 из 146 больных была проведена аутоТГСК. Ко времени выполнения аллоТГСК возраст пациентов колебался от 29 до 70 лет (медиана 48 лет). У 110 из 146 пациентов была констатирована полная ($n = 36$) или частичная ($n = 74$) ремиссия, у 33 человек имело место рефрактерное течение заболевания. Режим МАК перед аллоТГСК использовали у 50 больных (в т. ч. с ТТО — у 24), РИК — у 96 больных (с ТТО — у 41). В 39 % случаев использовали неродственного донора. Возраст доноров колебался от 21 до 69 лет (медиана 40 лет). Приживление трансплантата зарегистрировано в 95 % случаев. Летальность, связанная с трансплантацией, в течение 100 дней составила 16 %. Частота острой РТПХ была 74 и 55 % в группах МАК и РИК соответственно ($p = 0,04$). Хроническая РТПХ чаще наблюдалась у больных, имевших донора пожилого возраста ($p = 0,016$). Для всей группы пациентов прогнозируемая 5-летняя ОВ составила 52 % (для больных после трансплантации в полной ремиссии и при рефрактерности — 64 и 39 % соответственно). Наличие ограниченной хронической РТПХ ($p = 0,015$) и использование донора моложе 40 лет ($p = 0,07$) коррелировали с лучшей ОВ. Из 51 пациента, пережившего 5 лет, рецидив развился только у 1 (2 %) больного. Авторы подчеркивают, что аллоТГСК при фолликулярной лимфоме обеспечивает достаточно длительную выживаемость у числа пациентов, в т. ч. у больных с рефрактерным течением заболевания.

В другой работе этих же авторов были представлены результаты аллоТГСК у 34 пациентов с фолликулярной НХЛ в фазе трансформации. При проведении стандартной ХТ медиана ОВ не превышает 1 года, в то время как аутоТГСК позволяет увеличить показатели ОВ, хотя частота рецидивов остается высокой. У 28 из 34 больных ранее была проведена аутоТГСК. Ко времени выполнения аллоТГСК возраст пациентов колебался от 28 до 59 лет (медиана 51 год), 24 из 34 больных имели полную ($n = 3$) или частичную ($n = 21$) ремиссию, у 9 человек регистрировали рефрактерность. Режим МАК перед аллоТГСК

использовали у 9 пациентов, РИК — у 25. Трансплантат от неродственного полностью совместимого донора получило 16 из 34 больных. Приживление трансплантата было отмечено во всех случаях. После аллоТГСК полные ремиссии достигнуты у 52 % (11/21) больных с частичным ответом и у 44 % (4/9) пациентов с рефрактерным течением НХЛ. Для всей группы больных выживаемость без болезни в течение 2 и 5 лет составила 46 и 33 %, ОВ — 49 и 34 % соответственно. Посттрансплантационная летальность была 26 % в течение 100 дней. Наилучшие результаты были получены в подгруппе пациентов с контролируемой лимфомой (полный/частичный ответ) после РИК ($n = 16$): посттрансплантационная летальность — 13 %, выживаемость без болезни в течение 1, 2 и 5 лет — 71, 63 и 52 %, а ОВ — 76, 68 и 57 % соответственно. Авторы заключают, что использование аллоТГСК обеспечивает длительное выживание значительной части больных фолликулярной лимфомой в фазе трансформации.

У больных с впервые выявленной мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) в терапии первой линии обычно используют аутоТГСК. На конференции были представлены результаты 2 проспективных исследований германской группы, в одном из которых в программе лечения впервые выявленной МКЛ (24 больных) выполняли аллоТГСК. Во втором исследовании аллоТГСК применяли в качестве терапии «спасения» (15 больных). Результаты анализировали совместно. Ко времени аллоТГСК все пациенты имели полный или частичный ответ, для получения которых использовали схему R-СНОР или R-ДНАР. У большинства (76 %) пациентов трансплантация была выполнена от неродственного донора. Кондиционирование включало треосульфат/флударабин или Вu/Су. При медиане наблюдения 18 мес. (диапазон 0,3–114 мес.) в полной ремиссии остается 26 больных. По мнению авторов, аллоТГСК является не только стандартом терапии «спасения», но и одним из способов лечения впервые выявленной МКЛ.

Авторы из Германии представили интересную работу, в которой пытались ответить на вопрос, изменяет ли аллоТГСК естественное течение ХЛЛ высокого риска. Судьба 117 больных в возрасте 37–69 лет (медиана 53 года) прослеживалась в течение 6 лет. Показания к поиску донора для аллоТГСК возникли у 98 (84 %) пациентов. Показанием к поиску донора служили симптоматический 17p– ХЛЛ ($n = 31$), рефрактерность к флударабину ($n = 27$), ранний рецидив после интенсивной терапии ($n = 35$), синдром Рихтера ($n = 5$). Из 98 больных 8 отказались от поиска донора, 72 (80 %) из 90 больных был подобран донор. Из них у 21 (29 %) пациента аллоТГСК не проведена по разным причинам. От сиблинга или неродственного донора аллоТГСК после РИК была выполнена у 51 больного.

Данные 2-летней ОВ:

- от времени возникновения показаний к поиску донора составила 69 % для всех 98 больных;
- от времени 3 мес. от начала поиска донора (исключая всех больных, которые умерли в течение этих 3 мес.) оказалась значительно выше у имевших донора, чем у не имевших (83 vs 56 %; $p = 0,007$);
- для всех 51 больных, которым выполнена аллоТГСК, равнялась 91 %.

С целью уменьшить частоту рецидивов и улучшить отдаленные результаты терапии лимфом высокого риска

предпринимаются также попытки использовать тандем-трансплантации, при которых редукция основной массы опухоли происходит в процессе аутоТГСК после высокодозного кондиционирования, а следующая за ней аллоТГСК после РИК обеспечивает эффект «трансплантат против лимфомы». Результаты такого лечения представлены группой итальянских авторов. С 2002 по 2010 г. тандем-трансплантация выполнялась у 34 больных НХЛ высокого риска (диффузная В-крупноклеточная лимфома — 5, фолликулярная лимфома — 18, мантийноклеточная лимфома — 5, Т-клеточные периферические лимфомы — 5). Поиск донора проводился со времени начала терапии «спасения». Доноры: 29 сиблингов и 5 неродственных (совместимость 10/10). Средний интервал между проведением аутоТГСК и аллоТГСК колебался от 36 до 197 дней (медиана 77 дней). Продолжительность наблюдения от момента аллоТГСК колебалась от 8 до 108 мес. (медиана 46 мес.). Приживление трансплантата наступило у всех больных. Летальности, связанной с трансплантацией, в течение 100 дней не было, в течение 2 лет — 6%. Острая РТПХ II степени и выше развилась у 10 пациентов, хроническая РТПХ — у 15. При этом 5-летняя ОВ составила 77%, ВВП — 68%. Рецидив или прогрессирование заболевания за 2 года были зафиксированы у 6 (22%) больных. Авторы рекомендуют тандем-трансплантацию в качестве элемента программы терапии «спасения» больных НХЛ высокого риска.

Совместная ретроспективная работа из Франции и Италии демонстрирует результаты тандем-трансплантации у больных ЛХ, у которых не удалось достичь полной ремиссии после терапии «спасения» (первично рефрактерное течение или рецидив ЛХ). Стандартный способ лечения в этой ситуации — проведение аутоТГСК — оказывается эффективным у 15–30% больных с первичной рефрактерностью и приблизительно у половины больных с рецидивами. Проводилось сравнение результатов лечения в двух группах больных: аутоТГСК ($n = 34$) и аутоТГСК/аллоТГСК-РИК ($n = 35$). Группы формировались таким образом, что число первично рефрактерных и пациентов с рецидивами в каждой группе составляло по 70 и 30% соответственно. Медиана наблюдения со-

ставила 52 мес. Под наблюдением остается 20 (59%) больных из группы аутоТГСК и 23 (66%) — из группы аутоТГСК/аллоТГСК-РИК, в полной ремиссии — 16 (80%) и 19 (83%) человек соответственно. Летальность в связи с трансплантацией была 4 (11%) и 2 (6%) случая в этих группах соответственно. Авторы делают заключение о целесообразности выполнения тандем-трансплантации у таких больных.

Поскольку аутоТГСК остается широко используемым методом в программе терапии лимфом, продолжают появляться работы по разработке оптимальных режимов кондиционирования перед трансплантацией. EBMT представило ретроспективное исследование, посвященное этому вопросу. В исследование было включено 2233 больных фолликулярной лимфомой с аутоТГСК, выполненной либо после ТТО-содержащего кондиционирования ($n = 680$), либо после ВЕАМ ($n = 1553$). Больные в группе с ТТО были моложе (медиана 47 лет), чем в группе ВЕАМ (медиана 49 лет) ($p < 0,001$), чаще находились в первой полной ремиссии (61 vs 44%; $p < 0,001$), но реже получали ритуксимаб перед аутоТГСК. Анализ через 60 мес. после аутоТГСК показал, что пациенты с ТТО имели лучшие показатели ОВ ($p = 0,06$), посттрансплантационная летальность не отличалась. Использование ритуксимаба до аутоТГСК, по данным многомерного анализа, не влияло на показатели ОВ.

Исследователи из США сравнивали режим Вu/Су + этопозид с режимом ВЕАМ при проведении аутоТГСК по поводу ЛХ. Большинство пациентов до аутоТГСК получили две линии терапии. В группу с кондиционированием Вu/Су + этопозид вошло 111 больных, из них 43% с поздними стадиями заболевания. В группе ВЕАМ было 68 больных, из них 62% с поздними стадиями. В группе Вu/Су + этопозид была выше летальность, связанная с трансплантацией ($p = 0,004$), и чаще наблюдались рецидивы ($p = 0,04$). В указанных группах 3-летняя ВВП составила 41 vs 72% ($p < 0,001$), 5-летняя ОВ — 67 vs 84% соответственно ($p = 0,012$). Таким образом, режим кондиционирования ВЕАМ при ЛХ показал меньшую токсичность и оказался более эффективен по сравнению с Вu/Су + этопозид.

