

Материалы 39-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга — EBMT (апрель 2013 г., Лондон)

Подготовили канд. мед. наук К.Н. Мелкова, канд. мед. наук И.В. Гальцева



С 7 по 10 апреля 2013 г. в Лондоне (Великобритания) состоялся 39-й ежегодный конгресс Европейского общества по трансплантации костного мозга (EBMT). При составлении программы конференции организаторы посчитали необходимым совместить обсуждение практических вопросов с освещением новых, наиболее актуальных в последнее время, научных и клинических фактов и событий.

В рамках конгресса были проведены рабочие сессии по проблемам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при острых лейкозах, лимфомах, апластической анемии, инфекционным осложнениям, а также обсуждались вопросы, связанные с влиянием посттрансплантационных осложнений на качество жизни пациентов. Отдельные совещания были посвящены другим актуальным вопросам трансплантации ГСК в онкогематологии: проведению трансплантаций от альтернативного донора, биологии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вопросам острой и хронической РТПХ, биологии лимфоцитов, иммуногенетике, клеточной и генной терапии. На конгрессе было уделено внимание техническим аспектам трансплантации: обработка и манипуляция с трансплантатом, режимы кондиционирования, мониторинг и ускорение восстановления посттрансплантационного иммунитета. Проводились отдельные сессии, посвященные вопросам трансплантации ГСК в педиатрии. Продолжены исследования роли минимальной остаточной болезни при некоторых онкогематологических заболеваниях: хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), множественной миеломе (ММ), миелодиспластических синдромах (МДС) и др.

На постерной сессии были представлены работы, посвященные вопросам донорства и селекции доноров ГСК, цитокинам, источникам заготовки ГСК, иммунному восстановлению, иммуногенетике, молекулярному мониторингу, регенеративной медицине, трансплантации ГСК при солидных опухолях, проблеме рецидивов, биологии стволовых клеток, аккредитации и регулированию деятельности трансплантационных центров, экономике здравоохранения.

На рабочем совещании по острым лейкозам было отмечено, что трансплантационная активность как при острых миелоидных (ОМЛ), так и остром лимфобластном лейкозах (ОЛЛ) продолжает увеличиваться. Это касается как аутологичных (аутоТ), так и аллогенных (аллоТ) трансплантаций ГСК, в т. ч. от альтернативных доноров. Если эффективность трансплантации ГСК для консолидации ремиссии ОМЛ в настоящее время не вызывает сомнений, то ее роль при рефрактерном ОМЛ была обсуждена отдельно. Известно, что пациенты, у которых не удалось достичь ремиссии после 2 курсов индукционной химиотерапии, имеют крайне неблагоприятный прогноз. Общая выживаемость в этой группе больных в течение 1 года составляет менее 10%. С этой точки зрения в качестве терапии «спасения» может быть рассмотрена аллоТ. Однако применение классических миелоаблативных режимов в большинстве таких случаев существенно затруднено и сопровождается высокой летальностью, обусловленной трансплантацией. В связи с этим было признано оправданным использование кондиционирования, разработанного Мюнхенской группой. При раннем выполнении аллоТ показал свою эффективность режим FLAMSA, включающий флударабин (Фл), промежуточные дозы цитарабина и амсакрин с последующим применением сниженных доз тотального терапевтического облучения (ТТО), циклофосфамида (Цф) и антитимоцитарного глобулина. В дальнейшем были описаны FLAMSA-подобные режимы, например, с заменой Фл на клофарабин, ТТО — на внутривенный бусульфан. Такой подход делает возможным применение аллоТ у пациентов с рефрактерным течением опухоли.

Проблема рефрактерности обсуждалась и на рабочем совещании по лимфомам. В итальянское исследование включены 47 пациентов с рецидивами или рефрактерными лимфомами, не имеющие идентичных родственных или неродственных доноров: лимфома Ходжкина — 25, неходжкинские лимфомы — 17, ХЛЛ — 5. Всем больным была выполнена гаплоидентичная трансплантация (гаплоТ) с подготовкой Цф, Фл и малыми дозами ТТО. Цф вводился

на 3-й и 4-й дни после трансплантации как дополнение к стандартной профилактике РТПХ. На момент проведения гаплогТ 25 больных находились в полной ремиссии, 18 — в частичной, 2 — в периоде стабилизации, 2 — в периоде прогрессирования опухоли. Была показана удовлетворительная переносимость трансплантации. Частота рецидивов в течение года составила 13 %, летальность вне рецидивов — 15 %. Инфекционные осложнения были наиболее частой причиной летального исхода. Стадия болезни на момент выполнения гаплогТ была наиболее значимым фактором прогноза исхода трансплантации.

В целом использованию «неманипулированного» (без дополнительной обработки) трансплантата при гаплогТ был посвящен ряд исследований. Показано, что при онкогематологических заболеваниях получены результаты, сходные с неродственными идентичными аллогТ и при использовании пуповинной крови. Статус основного заболевания на момент трансплантации неизменно является наиболее существенным фактором, влияющим на выживаемость, свободную от болезни.

При обсуждении роли аллогТ в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний значительное внимание также было уделено прогностически неблагоприятной группе пациентов. Так, например, при анализе результатов 413 аллогТ, выполненных после кондиционирования редуцированной интенсивности (РИК-аллогТ) у больных ММ с рецидивами/прогрессированием после аутоТ, была показана ее эффективность в качестве терапии «спасения» при условии ЦМВ-серонегативности донора и пациента. Кроме того, были доложены результаты ретроспективного исследования, включавшего 443 пациентов с ХЛЛ неблагоприятного прогноза в возрасте 25–74 лет (медиана 55 лет), в котором сравнивали результаты аллогТ, выполненных в период с 2000 по 2011 г. после немиелоаблативной подготовки (ТТО в дозе 2 Гр ± Фл) и РИК (бусульфан пероральный в дозе до 10 мг/кг или бусульфан внутривенный до 8 мг/кг + мелфалан до 150 мг/кг или Цф). По результатам многомерного анализа не было выявлено существенных отличий между этими группами (медиана наблюдения составила 3,5 года). Общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования были сходными и составили 48 и 47 %, 37 и 38 % в этих группах соответственно.

У пациентов с рефрактерным синдромом Сезари и грибовидным микозом III–IV стадии были получены обнадеживающие результаты аллогТ после немиелоаблативного кондиционирования (ТТО в дозе 2 Гр + пентостатин). Несмотря на малое число наблюдений (18 больных в возрасте 27–66 лет, медиана 52 года), можно отметить высокую эффективность данного метода лечения. Полная ремиссия была достигнута у 13 больных, причем 12 человек остаются под наблюдением без признаков болезни с медианой наблюдения 84 мес. (диапазон 2–122 мес.). Выживаемость, свободная от болезни, в течение 10 лет составила 65 %. Летальность, связанная с трансплантацией, на 2 года составила 12 %. Интересно, что все умершие пациенты были с грибовидным микозом, химиорезистентным ко времени выполнения трансплантации.

Несколько докладов было посвящено изучению роли трансплантации ГСК при ММ, а именно сравнению эффективности РИК-аллогТ и одной/двух аутоТ в рамках крупного исследования, проводимого EBMT (NММ 2000).

Результаты ретроспективного исследования показали, что пациенты после тандемной трансплантации аутоТ + РИК-аллогТ имеют более высокие показатели частоты достижения полной ремиссии, общей и выживаемости без прогрессирования по сравнению с больными, которым были проведены одна или две аутоТ. В анализ были включены 346 пациентов в возрасте 31–69 лет, у 108 из которых, имеющих идентичного родственного донора, была выполнена аутоТ + РИК-аллогТ. Медиана наблюдения составила 96 мес. Частота полной ремиссии была 50 % в группе РИК-аллогТ и 43 % в группе аутоТ. Выполнение аутоТ + РИК-аллогТ было более предпочтительным для увеличения продолжительности жизни в полной ремиссии (28,8 vs 11,4 % на 60 мес. наблюдения; $p = 0,0004$).

На конгрессе были представлены результаты проспективного сравнительного исследования, в которое за период с 2001 по 2005 г. было включено 257 больных ММ в возрасте до 69 лет: у 108 из них была выполнена аутоТ + РИК-аллогТ, у остальных (не имевших идентичного родственного донора) проводилась одна аутоТ (145 человек) или две аутоТ (104 человека). Кондиционирование во всех случаях аутоТ состояло из высоких доз мелфалана 200 мг/м² (ВДМ), в случае РИК-аллогТ — ТТО в дозе 2 Гр + Фл 30 мг/м²/сут в течение 3 дней. Выживаемость, свободная от прогрессирования, в течение 8 лет составила 22 % при выполнении аутоТ + РИК-аллогТ и 12 % в группе аутоТ ($p = 0,027$). Общая выживаемость на это же время равнялась 49 и 36 % соответственно ($p = 0,030$). Рецидив или прогрессирование в течение 8 лет были констатированы в 60 и 82 % случаев соответственно ($p = 0,0001$). Летальность вне рецидива в течение 3 лет была предсказуемо выше в группе аллогТ (13 vs 3 %; $p = 0,0004$). У пациентов с del13 в течение 8 лет наблюдения выживаемость без прогрессирования была значительно лучше в группе аллогТ по сравнению с аутоТ (21 vs 5 %; $p = 0,026$), тогда как общая выживаемость существенно не отличалась (47 vs 31 %; $p = 0,154$). В заключение авторы отмечают, что отдаленные результаты программы лечения ММ с включением тандемной аутоТ + РИК-аллогТ достоверно лучше, чем при только ВДМ с аутоТ.

Отдельное сообщение было посвящено такой серьезной проблеме, как рецидивы после аллогТ и выполнение второй аллогТ. Рецидивы после аллогТ в онкогематологии, исключая пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), считаются крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Тем не менее эта проблема существует, а выполнение второй аллогТ в ряде случаев может рассматриваться как самостоятельный лечебный подход. В ретроспективное исследование EBMT было включено 2632 больных с повторной аллогТ. Пациенты были в возрасте 1–73 лет (медиана 36 лет). Повторная аллогТ выполнена в период с 1994 по 2009 г. (ОМЛ, $n = 948$; ОЛЛ, $n = 590$; МДС/вторичные острые лейкозы, $n = 406$; ХМЛ, $n = 303$; лимфомы, $n = 123$; ММ $n = 80$; другие злокачественные опухоли, $n = 182$). Ко времени трансплантации $1/3$ больных имела малый объем опухолевой массы, половина находилась в активной фазе болезни. Доноры были как родственные (в т. ч. идентичные сиблинги — 58 %, другие родственники — 10 %), так и неродственные (31 %). Тот же донор, что и для первой трансплантации, был

привлечен в 73 % случаев. Миелоаблативное кондиционирование применялось в 52 % наблюдений, РИК — в 39 % вторых аллоТ. В качестве источника ГСК использовались стволовые клетки периферической крови (СКПК) в 79 % случаев, косного мозга (КМ) — в 20 %, пуповинной крови — в 1 %. Общая 5-летняя выживаемость составила 20 %, частота рецидивов — 45 %, летальность вне рецидива — 40 %. В течение 5 лет после второй аллоТ ремиссия сохраняется у 15 % больных. Значительно лучшие показатели выживаемости демонстрируют больные ХМЛ в сравнении с другими онкогематологическими нозологиями. При проведении многомерного анализа были определены следующие благоприятные прогностические признаки, влияющие на исход второй аллоТ:

- малый объем опухоли на момент трансплантации;
- длительная ремиссия после первой аллоТ;
- интервал между аллоТ более года;
- молодой возраст пациента;
- отсутствие тяжелой РТПХ после первой аллоТ;
- более поздний срок выполнения второй аллоТ.

К благоприятным факторам исхода второй аллоТ также можно отнести привлечение донора-сблннга. Смена донора, интенсивность кондиционирования и источник ГСК (СКПК vs КМ) не были значимыми факторами, влияющими на показатели выживаемости. Авторы делают заключение, что у молодых пациентов с малым объемом опухоли и периодом после первой аллоТ более 1 года проведение второй аллоТ может быть оправданным.

В рамках конгрессов в двух докладах была оценена эффективность нового агента мобилизации СКПК плериксафора (Мозобил) при ММ и лимфомах. В одном из них представлены результаты изучения стимуляции плериксафором внутривенно (с эскалацией дозы препарата 0,16, 0,24, 0,32 и 0,4 мг/кг/сут) в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) в стабильной фазе гемопоза. В заключение авторы отмечают, что плериксафор в дозе 0,4 мг/кг может быть хорошо переносимым и эффективным (в 97 % случаев) дополнением к Г-КСФ для мобилизации СКПК у пациентов с лимфомами. В другом докладе по результатам многоцентровых проспективных исследований было отмечено, что добавление плериксафора в режим стимуляции «химиотерапия + Г-КСФ» практически вдвое увеличивает вероятность криоконсервации клеток CD34+ в количестве, достаточном для проведения аутоТ (> 2 × 10⁶/кг массы тела). Неудачи заготовки СКПК у больных ММ были сокращены до 3,5 % (по сравнению с 7–10 %), а у пациентов с лимфомами — до 13,4 % (по сравнению с 20–25 %).

После широкого внедрения в клиническую практику программ лечения, включающих аутотрансплантацию ГСК в качестве одного из плановых этапов терапии, неизбежно возникла проблема долгосрочного хранения криоконсервированных ГСК, которые в ряде случаев никогда в дальнейшем не используются для трансплантации.

Одно из исследований было посвящено практической значимости этой проблемы и попытке упорядочить правила хранения заготовленных ГСК. Был проведен опрос среди трансплантационных центров Италии (GITMO — Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) с целью

выяснить количество криоконсервированных, длительно хранившихся аутологичных ГСК, так и не востребованных для трансплантации. Были проанализированы данные за период 1990–2000 гг. и до конца 2007 г., представленные 36 центрами GITMO, что составило приблизительно половину всех центров Италии, выполняющих криоконсервацию аутологичных ГСК. Всего было сообщено о 7097 нерейнфузированных ГСК: 1516 — до 2000 г., 5581 — в период с 2000 по 2007 г. Наиболее значимые причины их неприменения следующие: 1) неиспользованные ГСК, «оставшиеся» после проведения одной аутоТ (92 % центров указали эту причину); 2) утрата клинических показаний для проведения аутоТ (78 %); 3) смерть пациента (67 %); 4) другие причины, в т. ч. недостаточное количество заготовленных клеток CD34+/кг (47 %). Что касается вопроса «достаточного количества» ГСК для трансплантации, то здесь существует очень высокая степень несоответствия понятий. Только 67 % центров расценили количество клеток CD34+ 2 × 10⁶/кг как минимально достаточное для проведения аутоТ. В период с 2003 по 2008 г. было утилизировано 2160 единиц хранения ГСК. Основными причинами невостребованности клеток были названы смерть пациента (47 %), микробное загрязнение (22 %), повреждение упаковки (16 %), недостаточное количество клеток CD34+ (5 %) и ошибки/повреждения на этикетках (1,5 %). Из 36 опрошенных центров лишь 9 сообщили об использовании конкретных консенсусов по утилизации мешков, а 17 придерживались определенной политики.

Результаты этого предварительного исследования показали, что в Италии, как и во многих других странах мира, проблема неиспользования заготовленных аутологичных ГСК весьма актуальна, особенно при длительном (> 10 лет) хранении. Данная ситуация вызывает серьезную озабоченность по ряду причин. Во-первых, это связано с ограниченностью и дефицитом территорий и площадей существующих банков костного мозга, а также обусловленным этим неизбежным уменьшением пространств, доступных для криоконсервации ГСК в ближайшем будущем. Во-вторых, это увеличение стоимости долгосрочной криоконсервации ГСК с низкими шансами их использования для аутоТ. Третьей клинически значимой проблемой является этичность утилизации аутологичных ГСК: продолжать ли хранить их в случае утраты показаний к проведению аутоТ (а если она никогда не будет проведена?) или сохранить шансы выполнения аутоТ в дальнейшем (в т. ч. повторных?).

Один из сателлитных симпозиумов был посвящен максимально ранней тактике лечения инвазивных грибковых инфекций. Была выдвинута гипотеза, что накопление противогрибковых веществ в клетках может быть достаточным фактором эффективной противогрибковой профилактики. Большинство грибковых инфекций у больных с нарушением иммунитета развивается вследствие вдыхания грибковых конидий и спор. Эти элементы грибов быстро поглощаются (фагоцитируются) легочными макрофагами или клетками легочного эпителия до того, как попадут в кровь или внеклеточное пространство. Следовательно, введение противогрибковых препаратов во внеклеточные пространства может быть эффективным методом предотвращения грибковой инфекции. Действие препаратов в таком случае будет начинаться максимально быстро и достаточно рано.

Для проверки этой гипотезы были исследованы механизмы воздействия противогрибковых препаратов на устойчивость грибов *in vitro*. Было обнаружено, что клетки больного, на которые воздействовал позаконазол, были устойчивы к грибковой инфекции в течение 48 ч от момента введения препарата. Позаконазол концентрируется в основном внутри мембран клеток хозяина и в меньшей степени в цитоплазме. Такое распределение противогрибкового препарата объясняет усиление клеточной устойчивости к грибковым инфекциям. Позаконазол обладает липофильными особенностями, и концентрация препарата внутри мембраны

клеток в 10 раз больше его концентрации в цитоплазме. Такая высокая концентрация противогрибкового вещества в мембране клетки позволяет контролировать и подавлять рост грибов. Цитопротективный механизм действия препарата до конца неясен. Установлено, что конидии *Aspergillus* гидрофобны и, возможно, пассивная диффузия позаконазола происходит между конидиями и мембранами клеток хозяина, на которых были прикреплены грибы. Новые исследования показывают, что накопление позаконазола в мембранах клеток может быть эффективной профилактикой тяжелых грибковых инфекций.

