

Немиелоаблятивные режимы кондиционирования связаны с гораздо меньшей токсичностью (летальность 10–16 %, по данным разных исследователей) и лучшей ОВ (2-летняя выживаемость — 85–84 %). У пациентов из группы низкого риска 5-летняя ОВ составляет 90 %, из группы среднего и высокого риска — 60 %. При использовании полностью HLA-идентичных родственных или неродственных доноров 5-летняя ОВ равна 78–80 %, в то время как при использовании не полностью совместимых доноров — 38 %. Инфузии донорских лимфоцитов или повторная аллотГСК — эффективный метод лечения рецидивов после трансплантации.

Профессор Рууту Тапани (Финляндия) сделал доклад на тему: «Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

при рецидивах злокачественных заболеваний: результаты и прогностические факторы». Роль повторной ТГСК у больных с рецидивом в настоящее время недостаточно ясна. По данным ЕВМТ, ОВ в течение 1 года составляет 39 %, 2-летняя ОВ — 29 %, 5-летняя ОВ — 21 %. Эффективность повторной ТГСК зависит от времени между трансплантациями (лучшие результаты показаны при выполнении второй ТГСК через 24 мес. и более после первой), возраста пациентов (моложе 20 лет), вида заболевания (ХМЛ), источника ГСК (костный мозг). Основные причины смерти больных после второй ТГСК — рецидив (52 %) и токсичность (48 %).

На сессии, посвященной проблемам апластической анемии, с докладом «Лечение апластической анемии у детей» выступил Коджима

Сейджи (Япония). Предикторами эффективности иммуносупрессивной терапии служат следующие факторы: количество лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, мужской пол и время от момента постановки диагноза до начала терапии (< 30 дней). Применение Г-КСФ в течение более 365 дней считается фактором риска появления моносомии хромосомы 7 и трансформации в ОМЛ/МДС. 5-летняя ОВ детей после трансплантации от неродственного донора в настоящее время достигает 75 %. Наличие несовместимости по локусу HLA-C и HLA-DQB1 служит неблагоприятным фактором. При использовании в качестве источника ГСК пуповинной крови 5-летняя ОВ составляет 40 %, в большинстве случаев причина смерти — неприживление трансплантата.

Материалы XIV Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Трансплантация костного мозга при острых лейкозах» (ноябрь 2010 г., Москва)

Подготовила канд. мед. наук. К.Н. Мелкова

С 23 по 25 ноября 2010 г. в Москве прошел XIV Российский онкологический конгресс. Гематологическая секция «Трансплантация костного мозга при острых лейкозах» проводилась 24 ноября 2010 г. Председателями секции были член-корр. РАМН, проф. В.Г. Савченко и канд. мед. наук. К.Н. Мелкова.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Канд. мед. наук К.Н. Мелкова

Трансплантация костного мозга (ТКМ) как отдельная дисциплина возникла только 50 лет назад. Пионерской оказалась методика проведения аллогенной ТКМ (аллотКМ), разработанная для лечения острых лейкозов (ОЛ). Впервые приживление трансплантата при трансплантации костного мозга (КМ), полученного от сингенного донора, наблюдалось в 1959 г. у 2 детей после подготовки путем тотального облучения тела (ТОТ) в дозе 11,4 и 8,5 Гр, но оба ребенка вскоре погибли от рецидива лейкоза. К 1966 г. было описано 417 аллотКМ, подбора донора по тканевому типированию (HLA) еще не проводилось, только в 3 случаях трансплантат существовал длительно. За период 1969–1973 гг. было выполнено около 50 аллотКМ от HLA-совместимых доноров у пациентов с ОЛ и апластической анемией после подготовки к ТОТ в дозе 10 Гр. Пережило 1 год после ТКМ $\frac{1}{3}$ больных, сохраняя функционирующий трансплантат. На основании полученных данных в Сизтле был разработан первый протокол проведения ТКМ у больных лейкозами, в котором при подготовке к аллотКМ к ТОТ был добавлен циклофосфамид для снижения риска рецидива. В 1977 г. были опубликованы результаты лечения первых 100 больных по данному протоколу: в 94 случаях отмечалось при-

живление трансплантата, 47 больных умерли в течение первых 100 дней после ТКМ, у 31 больного развился рецидив болезни. На момент завершения исследования были живы 17 пациентов, в т. ч. 13 — в ремиссии. С 1980-х годов началось внедрение ТКМ в широкую клиническую практику. Основными тенденциями в развитии ТКМ можно считать следующие:

- увеличение количества ТКМ (в настоящее время в Европе выполняется около 25 000 ТКМ в год, из них 9000 — аллотКМ);
- рост числа центров трансплантации костного мозга (в Европе около 600 центров ТКМ и их количество увеличивается);
- более частое привлечение альтернативных доноров (ранее более 90 % доноров были HLA-идентичные сиблинги, в настоящее время в 40 % случаев аллотКМ используется неродственный донор);
- снижение летальности, связанной с ТКМ;
- увеличение возраста реципиентов ТКМ (пациенты старше 40 лет составляют 49 %, ранее — 28 %);
- проведение ТКМ на более ранних стадиях болезни (ранее — преимущественно в продвинутых стадиях);
- расширение показаний к проведению ТКМ;



- неизменность основного показания к проведению аллотКМ: ОЛ остается на 1-м месте (более 60 % всех аллотКМ проводится по поводу ОЛ и миелодиспластических синдромов — МДС).

Что касается России, то сценарий развития трансплантологии не столь оптимистичен. Несмотря на то что первая аллотКМ в СССР была выполнена в 1974 г., в настоящее время в России трансплантационная активность остается низкой, составляя всего около 400 ТКМ в год. Трансплантации выполняются в 17 российских центрах, из них аллотКМ — только в 8. Российская активность по аллотКМ и аутоТКМ в пределах 1–50 на 10 млн человек, она сравнима с Алжиром, Ираном и Тунисом. В то же время, например, в Израиле проводится ежегодно более 400 ТКМ на 10 млн жителей (более 150 аллогенных и более 300 аутологичных).

С распространением методики ТКМ была начата разработка хи-

миотерапевтических режимов подготовки к ТКМ (не содержащих ТОТ). Это было обусловлено как желанием избежать токсичности и побочных эффектов ТОТ, так и частым отсутствием возможности проведения ТОТ (оборудование, сложность технического обеспечения). В начале 1980-х годов был разработан и в дальнейшем получил широкое применение режим бусульфана/циклофосфамид (БУ/ЦФ), также вызывающий миелоабляцию.

С развитием трансплантологии и расширением показаний к ТКМ встал вопрос о возможности сокращения интенсивности кондиционирования для снижения токсичности лечения. Возможность приживления донорского КМ при разной интенсивности цитостатического воздействия изучалась еще R. Storb и соавт. в 1989 г. В эксперименте на собаках при идентичных трансплантациях проводилась подготовка ТОТ с мощностью дозы 7 сГр/мин без дополнительной иммуносупрессии. Было показано, что при дозе 7, 8 и 9,2 Гр восстановления собственного (аутологичного) кроветворения не происходит, а в 60, 80 и 95 % случаев соответственно наблюдается приживление донорского КМ. При более низких дозах ТОТ (6 и 4,5 Гр) также был отмечен значительный процент донорского кроветворения (52 и 41 % соответственно). Возможность аутологичного восстановления была существенно выше при понижении дозы ТОТ (17 и 36 % соответственно). Данный эксперимент лег в основу разработки режимов кондиционирования сниженной интенсивности, при которых основной противоопухолевый эффект реализуется за счет реакции «трансплантат против лейкоза», а вклад цитостатического компонента незначителен. Соответственно и частота рецидива при данном виде кондиционирования предсказуемо выше. В настоящее время в клинической практике используется три типа режимов подготовки к ТКМ: миелоаблятивные (МАК), немиелоаблятивные (редуцированной интенсивности кондиционирование — РИК) и миелоаблятивные режимы сниженной интенсивности.

Режимы МАК (содержащие ТОТ в дозе 10–12 Гр (до 15 Гр), БУ/ЦФ или аналогичные) широко используются в клинике более 35 лет. Противоопухолевый эффект ТКМ реализуется за счет как цитотоксического воздействия, повреждения остаточных клеток опухоли (аллоТКМ, аутоТКМ),

так и реакции «трансплантат против лейкоза» (аллоТКМ).

Немиелоаблятивные (основанные на флударабине, содержащие ТОТ в дозе 2 Гр или бусульфана) режимы используются для проведения аллоТКМ более 10 лет. Не вызывают существенного разрушения кроветворения (период цитопении непродолжителен), но обеспечивают иммуносупрессию, достаточную для донорского приживления. Противоопухолевый эффект осуществляется за счет реакции «трансплантат против лейкоза». Показанием к проведению немиелоаблятивных режимов служит невозможность выполнения МАК, возраст старше 50 лет (особенно старше 65 лет) и/или серьезная сопутствующая патология. По сравнению с МАК отмечается большая частота рецидивов, но снижение посттрансплантационной летальности делает оправданным применение немиелоаблятивной подготовки в старшей возрастной группе. Так, при сравнительном анализе (2005 г.) исходов НЛА-идентичных родственных аллоТКМ у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в возрасте старше 50 лет выживаемость, свободная от лейкоза, в сопоставимых группах МАК (407 аллоТКМ) и РИК (315 аллоТКМ) не отличалась (медиана наблюдения 13 мес.). По результатам многофакторного анализа в группе РИК частота рецидива была существенно выше ($p = 0,003$), но наблюдалась меньшая частота развития тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) ($p = 0,01$) и была значительно ниже летальность, связанная с трансплантацией ($p < 10^{-4}$).

МАК сниженной интенсивности, содержащие ТОТ разной мощности в промежуточных дозах (5–8 Гр) в комбинации с химиотерапией, — наиболее новое и наименее исследованное направление в трансплантологии. В настоящее время проводится их экспериментальное изучение на животных. Получены первые обнадеживающие клинические данные при проведении ТКМ у пациентов с ОЛ. По сравнению с немиелоаблятивными режимами обладают сходной токсичностью и летальностью, но более низкой частотой рецидива. По опубликованным данным, МАК сниженной интенсивности используются при выполнении как алло-, так и аутоТКМ. При аутоТКМ для консолидации первой ремиссии ОМЛ показал свою эффективность режим ТОТ 5 Гр (1 фракция с мощностью дозы

50 сГр/мин) + мелфалан + этопозид. В когорте из 117 пациентов в течение 8 лет общая выживаемость составила 62 %, бессобытийная — 55 %. Показана эффективность режима ТОТ 8 Гр (4 фракции по 10–30 сГр/мин за 2 дня) + флударабин при аллоТКМ для консолидации ремиссии ОМЛ: в течение 2 лет общая выживаемость составила 81 %, выживаемость без рецидива — 78 %, летальность вне рецидива — 8 %. Сходные результаты получены у больных ОЛ после подготовки ТОТ 5,5 Гр (1 фракция 30 сГр/мин) + ЦФ при проведении аллоТКМ как от НЛА-идентичных сиблингов, так и неродственных доноров. У больных в ремиссии летальность, связанная с ТКМ, в течение 2 лет составила 7 %, частота рецидива — 15 %, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость — 77 и 85 % соответственно. Можно отметить высокую эффективность и низкую токсичность кондиционирования.

Исторически источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для трансплантации служат КМ. При проведении аллоТКМ этот источник ГСК составляет 20 % всех трансплантаций. Разработанная позже методика трансплантации стволовых клеток периферической крови (СКПК), имеющая преимущество по срокам посттрансплантационного восстановления гемопоэза, тем не менее, по ряду причин не полностью вытеснила из клинической практики КМ. Для аутоТКМ при ОМЛ при использовании СКПК по сравнению с КМ ниже посттрансплантационная летальность, но выше частота рецидива. При трансплантации аллогенных СКПК по сравнению с КМ наблюдается повышение частоты хронической РТПХ. Выживаемость после аллоТКМ находится в прямой зависимости от количества клеток CD34+ в донорском КМ, при СКПК данной корреляции не наблюдается. Особенно значимо количество клеток CD34+ в трансплантате при немиелоаблятивном кондиционировании (снижение риска недостаточности/отторжения трансплантата, повышение выживаемости).

В настоящее время ТКМ — наиболее эффективный метод излечения ОМЛ. Рекомендации Европейского сообщества по ТКМ (ЕВМТ) представлены в табл. 1.

При ОМЛ у пациентов моложе 60 лет основным видом индукции ремиссии служит схема цитозар (Ага-С) с антрациклином (даунорубин или идарубинцин), обычно это курс

Таблица 1. Показания к трансплантации костного мозга при остром миелоидном лейкозе у взрослых

Фаза болезни	Аллогенная трансплантация			аутоТКМ
	Родственная идентичная	Неродственная идентичная	гаплогТКМ (> 1 антигена)	
1-я ремиссия (низкий риск)	Клин.	Иssl.	Нет	Клин.
1-я ремиссия (промежуточный/высокий риск)	Стандарт	Клин.	Иssl.	Стандарт
2-я ремиссия	Стандарт	Клин.	Иssl.	Стандарт
3-я ремиссия	Стандарт	Клин.	Иssl.	Нет
Рецидив или рефрактерность	Клин.	Иssl.	Нет	Нет

Примечания: Стандарт — стандартные показания. Клин. — клинические протоколы; показания этой категории указывают, что ТКМ — возможный метод лечения конкретного пациента, но требуется внимательная оценка и обсуждение с большим ее риском и преимуществ с учетом степени совместимости донора, индивидуальный подбор режима кондиционирования. Лечение может выполняться только в центрах, имеющих необходимую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций. Иssl. — показания классифицированы как исследовательские из-за отсутствия достаточного количества данных, позволяющих оценить эффективность ТКМ в данных клинических ситуациях.

Таблица 2. Прогностические факторы острого лимфобластного лейкоза

Хороший прогноз	Плохой прогноз
Молодой возраст (особенно 2–10 лет)	Возраст моложе 2 лет, старше 60 лет
Гипердиплоидия	Гиподиплоидия
t(12;21)	t(9;22), t(4;11), t(1;19), del(11q;23)
Иммунофенотипы, кроме про-В, ранний Т-ОЛЛ	Про-В, ранний Т-ОЛЛ
Отсутствие коэкспрессии миелоидных или стволовых клеток	Коэкспрессия CD13+, CD33+ и/или CD34+
Лейкоцитоз в дебюте менее $30 \times 10^9/\text{л}$	Лейкоцитоз в дебюте более $30 \times 10^9/\text{л}$
Срок достижения первой ремиссии менее 4 нед.	Срок достижения первой ремиссии более 4 нед.
Отсутствие нейрорлейкоза	Присутствие нейрорлейкоза
Отсутствие минимальной остаточной болезни	Персистенция минимальной остаточной болезни

«7+3» (категория доказательности 1). Тип консолидации ремиссии зависит от наличия или отсутствия цитогенетических и молекулярных прогностических признаков в дебюте заболевания. Больным с низким риском рекомендуется консолидация высокими дозами цитозара, 3–4 курса (категория 1). Пациентам с промежуточным или высоким риском, а также при трансформации из МДС или вторичном ОМЛ (после предшествующей химиотерапии) необходимо провести НЛА-типирование членов семьи и поиск неродственного донора (на стадии восстановления после индукционной терапии). В качестве консолидации целесообразна аллоТКМ от совместимого донора (категория 2a) либо, при его недоступности, высокими дозами цитозара (3–4 курса) с последующей аутоТКМ (категория 2a). В исследовании, опубликованном в 2003 г., было показано, что прогнозируемая 4-летняя безрецидивная выживаемость в первой ремиссии в зависимости от доступности донора составляет 52,2 % для аллоТКМ и 42,2 % для аутоТКМ. Частота рецидива была выше в группе без доступного донора (52,5 vs 30,4 %).

Рандомизированные сравнительные исследования роли аутоТКМ при

ОМЛ в первой ремиссии немногочисленны. Еще в 1990-е годы было показано преимущество в группе аутоТКМ (кондиционирование ТОТ/ЦФ) по сравнению со стандартной химиотерапией (безрецидивная выживаемость 53 vs 40 %, частота рецидива 37 vs 58 %; $p < 0,0007$). В исследовании 2005 г. было также показано преимущество интенсификации консолидации первой ремиссии ОМЛ (4 курса высоких доз цитозара или 1 курс + аутоТКМ vs меньшее число курсов и без ТКМ). Из 370 пациентов в первой ремиссии 5-летняя безрецидивная выживаемость была существенно выше в группе с аутоТКМ или с 4 курсами высоких доз цитозара (45 и 41 % соответственно) по сравнению с менее интенсивной

консолидацией (28 %) ($p = 0,02$). По результатам многофакторного анализа было показано, что тип постремиссионной интенсификации значительно влияет на безрецидивную выживаемость и частоту рецидива.

Таким образом, наиболее эффективным методом лечения ОМЛ считается аллоТКМ, безрецидивная выживаемость после которой составляет 50–55 %, а частота рецидива — 30 %. Результаты аутоТКМ находятся на уровне 40–50 и 40–45 % соответственно, наименее оптимистичны исходы лечения ОМЛ только стандартной химиотерапией (безрецидивная выживаемость менее 30 %, частота рецидива 65 %).

Что касается роли ТКМ в лечении острого лимфобластного лейкоза

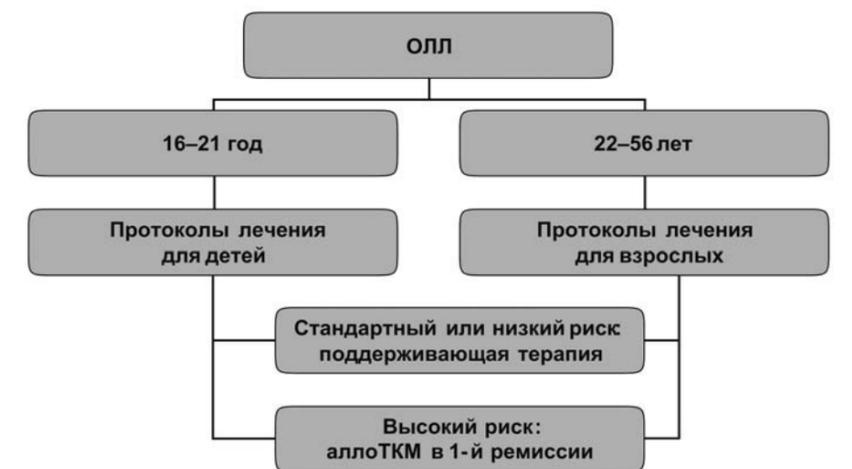


Рис. 1. Алгоритм лечения впервые выявленного острого лимфобластного лейкоза у взрослых

Таблица 3. Показания к трансплантации костного мозга при остром лимфобластном лейкозе у взрослых

Фаза болезни	Аллогенная трансплантация			аутоТКМ
	Родственная идентичная	Неродственная идентичная	гаплоТКМ (> 1 антигена)	
1-я ремиссия (низкий риск)	Иssl.	Нет	Нет	Иssl.
1-я ремиссия (высокий риск)	Стандарт	Стандарт	Клин.	Иssl.
2-я ремиссия	Стандарт	Стандарт	Клин.	Нет
Рецидив или рефрактерность	Клин.	Нет	Нет	Нет

Примечания: Стандарт — стандартные показания. Клин. — клинические протоколы; показания этой категории указывают, что ТКМ — возможный метод лечения конкретного пациента, но требуется внимательная оценка и обсуждение с больным ее рисков и преимуществ с учетом степени совместимости донора, индивидуальный подбор режима кондиционирования. Лечение может выполняться только в центрах, имеющих необходимую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций. Иssl. — показания классифицированы как исследовательские из-за отсутствия достаточного количества данных, позволяющих оценить эффективность ТКМ в данных клинических ситуациях.

(ОЛЛ), то она не столь однозначна. Алгоритм лечения впервые выявленного ОЛЛ у взрослых представлен на рис. 1. Показания к ТКМ в первой ремиссии определяются наличием или отсутствием факторов высокого риска, к которым традиционно относятся лейкоцитоз и цитогенетические признаки в дебюте заболевания (табл. 2), а также сроки достижения первой ремиссии. В настоящее время список факторов плохого прогноза расширен (см. табл. 2) и должен учитываться при выборе типа консолидации в первой ремиссии ОЛЛ. Рекомендации ЕВМТ представлены в табл. 3.

Проведение **HLA-идентичной родственной ТКМ** в первой ремиссии ОЛЛ у пациентов в возрасте 12–56 лет (при наличии одного фактора плохого прогноза и более) позволяет увеличить безрецидивную выживаемость до 45–75 %, а при Ph-позитивном (или *Bcr/Abl+*) — до 30–40 %. Во второй и более ремиссии результаты менее утешительны, хотя 10–30 % иначе инкурабельных больных все еще могут быть излечены. Наихудшие результаты получены в случае первичной рефрактерности лейкоза (10–20 %). Проведение **HLA-идентичной неродственной ТКМ** оправдано в первой ремиссии при Ph-позитивном (или *Bcr/Abl+*), а также в первой и более ремиссии ОЛЛ, когда безрецидивная выживаемость после ТКМ значительно превышает результаты других методов лечения и составляет 20–40 %.

При сравнительном анализе режимов МАК, применяемых при аллоТКМ от HLA-идентичного сиблинга, было выявлено значительное преимущество ТОТ-содержащих режимов подготовки для общей выживаемости как у взрослых ($p = 0,041$), так и у детей (лица моложе 20 лет) ($p = 0,003$). Это привело к тому, что в последнее десятилетие во всех крупных исследованиях при разных типах ТКМ в подавляющем большинстве (> 90 %) случаев используются ТОТ-содержащие режимы кондиционирования как у взрослых (старше 16 лет), так и у детей (молже 18 лет). Для ОЛЛ граница взрослые—

дети остается достаточно неопределенной, находится в пределах 16–21 год в зависимости от дизайна конкретного исследования, сложившейся практики конкретного гематологического центра и административных особенностей здравоохранения страны и/или региона.

При многофакторном анализе 1521 аллоТКМ (доноры-сиблинги и неродственные) в 2010 г. при Ph-негативном ОЛЛ у взрослых была выявлена зависимость общей выживаемости от ряда факторов. Выживаемость была выше при выполнении ТКМ в первой ремиссии, у пациентов моложе 30 лет, при полной совместимости донора и хорошем статусе на момент ТКМ (> 80 % по Карновскому). Также важными для выживания факторами оказались отсутствие лейкоцитоза в дебюте заболевания, проведение ТОТ-содержащего режима подготовки и выполнение ТКМ после 2001 г. Интенсивность кондиционирования (МАК — 1428 человек, сниженной интенсивности — 93) на общую выживаемость не влияла.

В отделении ТКМ взрослых РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период 2006–2010 гг. выполнено 16 ТКМ в первой ремиссии ОЛ (9,5 % всех ТКМ, выполненных в отделении за этот период). Все пациенты в ремиссии ОЛ в возрасте молже 60 лет, обратившиеся за консультацией, были рассмотрены как кандидаты на ТКМ. В случае выявления у них идентичного родственного донора проводилась аллоТКМ, у остальных пациентов рассматривалась возможность и целесообразность выполнения аутоТКМ. В 3 случаях ТКМ не проводилась из-за высокой активности гепатита С.

В первой ремиссии ОМЛ аллоТКМ выполнена у 5 больных (3 мужчины, 2 женщины) в возрасте 26–51 год (медиана 47 лет). Режимы были МАК (3 БУ/ЦФ) и МАК сниженной интенсивности (2 ТОТ/ЦФ). В качестве источника ГСК во всех случаях использовался КМ. Через месяц после ТКМ у всех реципиентов констатировано 100%-е донорское

крововетворение. Тяжелая острая РТПХ II–IV степени развилась у 3 больных, экстенсивная хроническая РТПХ — у 4. Ранней (100-дневной) посттрансплантационной летальности не зарегистрировано, живы в ремиссии 4 больных, 1 больной погиб через 8 мес. после ТКМ в ремиссии ОМЛ от тяжелого острого вирусного гепатита С. У 5 пациентов (3 мужчины, 2 женщины) в возрасте 17–48 лет (медиана 23 года) в первой ремиссии ОМЛ без доступного аллогенного донора была выполнена аутоТКМ. Живы в ремиссии 2 пациента (7+ и 27+ мес. соответственно), один умер в ремиссии через 5 мес. после аутоТКМ от острого вирусного гепатита С, у 2 больных развился рецидив через 5 и 12 мес. после аутоТКМ соответственно.

В первой ремиссии ОЛЛ высокого риска аллоТКМ выполнена у 4 больных (3 мужчины, 1 женщина) в возрасте 23–34 лет (медиана 25 лет). Во всех 4 случаях для ТКМ использовался КМ, режим МАК (2 БУ/ЦФ, 2 ТОТ-содержащие режимы), полный донорский химеризм достигался в ранние сроки после ТКМ (к +28-му дню). Тяжелой острой и экстенсивной хронической РТПХ не наблюдалось. Ранней посттрансплантационной летальности не отмечено. 3 больных живы в ремиссии ОЛЛ, рецидив развился в 1 случае через 5 мес. после аллоТКМ. аутоТКМ была выполнена у 2 больных из группы высокого риска после ТОТ-содержащей миелоаблятивной подготовки, оба пациента живы в ремиссии (13+ и 37+ мес.).

При рефрактерных рецидивах ОЛ нами выполнено 3 аллоТКМ (2 — при ОЛЛ, 1 — при ОМЛ). У всех больных была достигнута ремиссия, которая оказалась непродолжительной, у всех развились рецидивы в срок от 4 до 5 мес.

Таким образом, результаты ТКМ в нашей немногочисленной группе пациентов подтверждают эффективность данного метода лечения ОЛ по сравнению со стандартной химиотерапией. Из-за незначительного количества наблюдений исходы аллоТКМ оказались несколько

лучше, чем ожидалось согласно данным литературы (прогнозируемая безрецидивная выживаемость пациентов в первой ремиссии для аллоТКМ составила при ОМЛ 80 %, при ОЛЛ — 75 %, для аутоТКМ при ОМЛ — 40 %). Шансы на успех аллоТКМ при рефрактерном рецидиве остаются незначительными. Оправданной считается тактика более раннего выполнения ТКМ.

Можно отметить, что в настоящее время ТКМ считается наиболее эффективным методом излечения ОМЛ (безрецидивная выживаемость 55–60 %). Для ОМЛ в первой ре-

миссии аллоТКМ — это метод выбора лечения, исключая пациентов с благоприятным цитогенетическим и молекулярным прогнозом. Для продвинутых стадий ОМЛ аллоТКМ стандартно выполняется для консолидации в первой и более ремиссии, а также в отдельных случаях рефрактерности лейкоза в качестве терапии «спасения» (безрецидивная выживаемость составляет 10–30 и 5–15 % соответственно). аутоТКМ оказывает максимальное противоопухолевое действие, уступая по эффективности только аллоТКМ, ее выполнение целесообразно в первой ремиссии

ОМЛ (безрецидивная выживаемость 40–50 %) в случае недоступности аллогенного донора.

При ОЛЛ аллоТКМ — метод выбора при высоком риске в первой ремиссии и более продвинутых стадиях болезни. В настоящее время нет общепринятых показаний для проведения аутоТКМ при ОЛЛ, этот метод лечения используется только в особых случаях или в исследованиях, например, у пациентов моложе 60 лет, с заготовленным в первой ремиссии гемопоэтическим материалом, у тех, кто не может проходить 2–3-летнюю поддерживающую терапию.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

Д-р мед. наук Л.С. Любимова

Трансплантация костного мозга (ТКМ) показала свою эффективность при выполнении в ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). За период с 1999 по 2010 г. в отделении трансплантации костного мозга ГНЦ РАМН проведено 36 ТКМ у взрослых в ремиссии ОЛЛ. Всего выполнено 21 аллогенная (аллоТКМ) и 15 аутологичных (аутоТКМ) трансплантаций с предварительным миелоаблятивным кондиционированием (бусульфид 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг). Отмечена высокая эффективность проведенных ТКМ.

В группу аллоТКМ вошел 21 больной в возрасте 16–35 лет (медиана 22 года). Большинству из них аллоТКМ была выполнена в первой ремиссии (14 человек), во второй и третьей ремиссиях — в 7 случаях. Время от диагностики ОЛЛ до аллоТКМ было в интервале 6–50 мес. (медиана 12 мес.). Ранняя летальность была низкой (9 %). Причинами смерти 2 больных стали непривитие трансплантата и тяжелая веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) у больного с вирусным гепатитом С соответственно. Еще 6 больных позже умерли от рецидива ОЛЛ. Общая выживаемость больных ОЛЛ после аллоТКМ составила 62 %, безрецидивная выживаемость — 61 %, продолжительные ремиссии — 68 %. Медиана наблюдения за оставшимися в живых больными составила 45 мес.

(диапазон 13–101 мес.). В настоящее время живы 13 человек.

Из 14 пациентов, которым аллоТКМ проводилась в первой ремиссии, живы 11 (79 %) человек. Из 7 больных во второй и третьей ремиссиях живы только 2 (28 %). Общая выживаемость больных ОЛЛ после аллоТКМ в первой полной ремиссии и более составила 79 и 18 % соответственно, длительность ремиссии — 85 и 25 % соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что:

- при выполнении аллоТКМ больным ОЛЛ в период первой ремиссии шансы на длительную безрецидивную выживаемость имеют 60–70 % пациентов, в период последующих ремиссий — в 3 раза меньше (20–30 %);
- проведение аллоТКМ с предварительным миелоаблятивным кондиционированием показано всем пациентам с ОЛЛ в полной ремиссии в возрасте до 45 лет, имеющим HLA-идентичных родственных доноров.

Проведение аутоТКМ для консолидации ремиссии ОЛЛ у взрослых, по нашему опыту, также обладает значительной эффективностью. За период с 1999 г. нами проведено 15 аутоТКМ пациентам в возрасте 19–44 лет (медиана 23 года), 9 из которых находились в первой полной ремиссии, 6 — во второй. В первый год после установления диагноза



ОЛЛ было сделано 7 аутоТКМ, в более поздние сроки — 8 аутоТКМ. Ранняя летальность составила 7 %, умер от ВОБ 1 пациент с вирусным гепатитом. В дальнейшем еще 4 пациента погибли от рецидива ОЛЛ. Медиана наблюдения за оставшимися в живых больными составляет 61,5 мес. (диапазон 6–133 мес.). В настоящее время живы 10 (67 %) больных, из которых 9 — в первой полной ремиссии и 1 — в третьей ремиссии (после неродственной аллоТКМ). Общая выживаемость больных ОЛЛ после аутоТКМ составила 55 %, длительные ремиссии — 58 %, бессобытийная выживаемость — 54 %.

По нашему мнению, для улучшения отдаленных результатов аутоТКМ имело значение применение поддерживающей химиотерапии после аутоТКМ. Поддерживающее лечение после аутоТКМ проводится в нашем центре с 2001 г. как при ОЛЛ, так и остром миелондном лейкозе (ОМЛ). При ОЛЛ поддерживающая терапия включает применение ежемесячных курсов интерлейкина-2 (Ронколейкин, Пролейкин) в дозе 2 млн единиц в