

Влияние РИК на исход АлТ от HLA-идентичного родственного донора у больных ОЛЛ в первой ремиссии изучалось в ретроспективном исследовании 601 пациента старше 45 лет. РИК выполнено у 97 больных. Частота рецидивов за 2 года в группах МАК/РИК составила 30 vs 42 % ($p = 0,0007$), смертность, не связанная с рецидивом, — 32 vs 22 % ($p = 0,04$), DFS — 38 vs 37 % ($p = 0,42$). Поскольку в группе РИК были представлены преимущественно пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, делается вывод, что для больных ОЛЛ старше 45 лет проведение АлТ с РИК является правомерным методом лечения при невозможности выполнения стандартного МАК.

Аналогичные результаты получены при лечении 160 больных ОЛЛ группы высокого риска (больные с лейкозом Ph+, комплексными хромосомными аберрациями, про-В-ОЛЛ, В-ОЛЛ с исходным лейкоцитозом более $30\,000 \times 10^9/\text{л}$, случаи с медленным достижением ремиссии). При проведении АлТ с РИК в первой ремиссии вероятность выживания в течение 5 лет не отличалась от МАК (0,6 и 0,51 соответственно).

Целесообразность использования аллогенной трансплантации с РИК у больных ОМЛ, имеющих родственного HLA-идентичного донора, но не подходящих для стандартного МАК (25 больных), исследовалась в сравнении с пациентами, леченными только химиотерапией без трансплантации ГСК (60 больных). TRM составила 12 %. 7-летняя DFS оказалась значительно выше в группе АлТ (60 vs 23 %; $p = 0,003$). Авторы заключают, что АлТ с РИК должны использоваться у больных ОМЛ, нуждающихся в АлТ, если стандартный режим кондиционирования противопоказан.

При сравнении РИК (488 трансплантаций) и МАК (1596 трансплантаций) в качестве подготовки к нерод-

ственной АлТ при ОМЛ не обнаружено существенно значимых различий DFS и TRM у больных старше и моложе 50 лет. Частота рецидива после АлТ во 2–3-й ремиссии ОМЛ оказалась значительно выше в группе с РИК.

Другие способы улучшения результатов лечения с использованием трансплантации ГСК продолжают исследоваться. На конференции представлены результаты применения новых видов МАК, обладающего меньшей органной токсичностью, например на основе внутривенного введения бусульфана. Добавление ТТО (179 больных ОМЛ) в относительно невысокой дозе (400 Гр) к режиму кондиционирования, включающему флударабин/бусульфан/тимоглобулин, позволило снизить риск рецидива после АлТ с 69 до 34 % ($p = 0,004$) без увеличения уровня TRM. У больных ОМЛ с высоким риском (цитогенетические маркеры плохого прогноза, недостаточный ответ на первый курс химиотерапии, наличие мутаций *FLT-3* тирозинкиназы) предлагается приблизить АлТ ко времени установления диагноза. Несколько исследователей начинали выполнять РИК в период аплазии костного мозга, вызванной индукционной терапией в первом или втором курсе лечения. Такое изменение программы позволило улучшить общую и безрецидивную выживаемость в этой прогностически неблагоприятной группе больных. Вероятность общей и безрецидивной выживаемости (OS и DFS) в течение 24 мес. составила около 70 %. У больных Ph+ ОЛЛ для профилактики рецидивов после АлТ применяется иматиниб пред- или посттрансплантационно. Для уменьшения смертности вследствие РТПХ после неродственных АлТ к режиму кондиционирования предлагается добавлять алемтузумаб.

Рабочей группой EBMT проведен анализ результатов аллогенных совместимых родственных трансплантаций у больных ОЛ в Западной Европе

в последние годы. В 1990–2006 гг. выполнено 459 родственных совместимых трансплантаций при ОМЛ, 181 — при ОЛЛ. Миелоаблативный режим кондиционирования был применен у 90 % пациентов, костный мозг в качестве источника ГСК использовался в 54 % случаев. DFS выросла (с 57 % в 1990–2002 гг. до 60 % в 2003–2006 гг.) как результат сокращения смертности вне рецидива (с 22 до 15 %; $p = 0,02$). Частота рецидива осталась прежней. Вероятность 2-летней общей выживаемости составила 65 ± 2 %. Безрецидивная выживаемость была выше при трансплантации КМ по сравнению со СКПК (63 vs 51 %; $p = 0,015$). Безрецидивная выживаемость при выполнении ТТО-содержащих режимов кондиционирования оказалась существенно выше по сравнению с только химиотерапевтическими режимами (63 vs 55 %; $p = 0,03$). Результаты и их различия правомочны как для больных ОМЛ, так и для больных ОЛЛ. Кроме того, статистический анализ выявил отрицательное влияние на показатель DFS возраста больного старше 40 лет ($p = 0,03$) и диагноза ОЛЛ ($p = 0,02$). Факторами, ассоциированными с высоким риском рецидива, оказались: кондиционирование без ТТО ($p = 0,007$), использование в качестве источника ГСК СКПК ($p = 0,01$), интервал от диагноза до трансплантации менее 9 мес. ($p = 0,03$), соотношение полов донор/реципиент — любое, кроме женщина/мужчина ($p = 0,01$).

Таким образом, авторы установили улучшение результатов аллогенных совместимых родственных трансплантаций у больных ОЛ в Западной Европе в последние годы за счет уменьшения смертности, не связанной с рецидивом. Они считают целесообразным включение в режим кондиционирования ТТО. Необходимо дальнейшее исследование причины увеличения рецидивов при использовании СКПК. Рецидив лейкоза остается основной проблемой.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Индукционная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией в настоящее время является стандартной практикой ведения пациента со впервые выявленной множественной миеломой (ММ). Это лечение, тем не менее, не приводит к излечению. У пациентов, достигших ремиссии, развивается рецидив. Неудача лечения заставляет постоян-

но искать и апробировать новые программы терапии.

Использование АлТ после МАК ограничено высокой смертностью в связи с трансплантационными осложнениями, а результаты АлТ после кондиционирования сниженной интенсивности до последнего времени оставались противоречивыми.

На конференции рабочая группа EBMT привела предварительные результаты лечения 356 больных ММ по программам, включающим либо АуТ (мелфалан $200 \text{ мг}/\text{м}^2$), либо АуТ/АлТ-РИК (флудара по $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ 3 раза + ТТО 2 Гр, донор-сиблинг). При отсутствии значимых различий в TRM (4 vs 11 %; $p = 0,05$) частота рецидива составила 48 и 43 % соответственно, без-

рецидивная выживаемость — 46 % в обеих группах. Общая выживаемость также существенно не различалась (70 vs 67 %), однако кривая общей выживаемости в группе АуТ/АлТ-РИК после 3 лет наблюдения стойко оставалась на уровне 60 %, в группе АуТ формирования плато не произошло.

При сравнении программ двойной АуТ и АуТ/АлТ-РИК зафиксирована TRM 5 vs 15 % соответственно ($p = 0,09$). Частота полной ремиссии оказалась значительно выше в группе с АлТ-РИК (10 vs 35 %; $p = 0,02$). Несмотря на отсутствие существенных различий в общей выживаемости, ее кривая в группе АлТ-РИК также сформировала плато после 3 лет. Аналогичные результаты получены в еще одном подобном исследовании.

При использовании в программе АуТ/АлТ-РИК неродственного донора отмечено быстрое восстановление гемопоза, сравнимое по скорости с родственной трансплантацией. 2-летняя общая выживаемость составила при неродственной и родственной трансплантации 62 и 82 %, выживаемость без прогрессирования (PFS) — 55 и 20 % соответственно.

Таким образом, результаты исследований, представленных на конференции EBMT, свидетельствуют, что использование АлТ после кондиционирования сниженной интенсивности

приводит к выраженному противоопуховому эффекту при ММ и предупреждает прогрессирование болезни более эффективно, чем двойная АуТ.

Представлены также интересные данные об использовании двойной АуТ или АуТ/АлТ-РИК у больных ММ, первично рефрактерных к VBAD. Выживаемость таких больных оказалась сходной с наблюдаемой у «химиочувствительных» пациентов, получавших аналогичную высокодозную терапию.

Поскольку длительная выживаемость зависит от полноты ремиссии ММ перед трансплантацией, делаются попытки выявления наиболее эффективной предтрансплантационной терапии. Предлагается использование доксорубина и дексаметазона в сочетании с бортезомибом (Velcade, Велкейд) (31 % полных ответов до трансплантации), сочетание Велкейда, талидомида и дексаметазона (82 % полных ответов до трансплантации).

Для оценки влияния на исход АуТ режима кондиционирования выполнялось сравнение стандартного (мелфалан 200 мг/м²) и исследуемого протоколов. Последний включал этопозид (200 мг/м² в сутки, дни с -6 до -4), тилотепа (60 мг/м² в сутки, дни с -5 до -3) и мелфалан (60 мг/м² в сутки, дни с -4 до -2). В обеих группах смертности,

связанной с трансплантацией, не наблюдалось. В группе больных, лечившихся мелфаланом, живы 60 % пациентов, медиана наблюдения составила 41 мес., медиана общей выживаемости достигнута на 71-м месяце. В группе больных, получивших кондиционирование тремя препаратами, живы также 60 % пациентов, медиана наблюдения составила 79 мес., медиана общей выживаемости не достигнута.

Предварительные результаты еще одного протокола кондиционирования перед АуТ, включающего бортезомиб и мелфалан, были представлены в сообщении из Южной Кореи.

Достаточно много внимания на конференции было уделено программам лечения рецидива ММ после трансплантации ГСК как аутологичных, так и аллогенных. При рецидиве после АлТ применяли леналидомид, бортезомиб, талидомид и переливание лимфоцитов донора (DLI). При рецидиве после АуТ использовалась вторая АуТ, АлТ с РИК, химио/иммунотерапия (бендамустин, талидомид, преднизолон). Рабочая группа EBMT представила результаты исследования двух программ лечения рецидивов ММ после аутологичной трансплантации: VTD (Velcade-Thalidomide-Dexamethasone) и TD (Thalidomide-Dexamethasone). Выявлено преимущество терапии VTD по сравнению с TD.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМ

Аутологичная трансплантация при лимфомах выполняется в течение длительного периода времени, ее место в программе лечения наиболее часто встречающихся лимфом определено. Объем информации о результатах АлТ при лимфомах значительно меньше.

Ориентировочно оценить активность и результаты использования АлТ при лимфомах можно по данным, представленным German Registry for Stem Cell Transplantation за период с 1998 по 2006 г. Аллогенная трансплантация выполнена 947 больным с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 120 больным с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Частота использования АлТ при НХЛ возросла с 38 трансплантаций в 1998 г. до 181 — в 2006 г. Частота АлТ по поводу ЛХ колеблется, максимальное количество — 20 процедур — было выполнено в 2001 г. С 2002 г. проводятся преимущественно HLA-совместимые неродственные пересадки. Гистоло-

гические варианты НХЛ, при которых проводилась трансплантация: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома — 26 %, фолликулярная лимфома — 21 %, лимфома зоны мантии — 16 %, анаплазированная Т-крупноклеточная лимфома — 7 %. ТТО-содержащие режимы кондиционирования были использованы перед трансплантацией у 43 % больных НХЛ и только у 32 % больных ЛХ ($p = 0,02$). Протоколы кондиционирования сниженной интенсивности применяли у 37 % больных НХЛ и 40 % — ЛХ. 5-летняя общая выживаемость составила 34 и 32 % в группах Т- и В- НХЛ и только 13 % в группе больных ЛХ.

При диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL) аутологичная трансплантация является методом выбора при химиочувствительном рецидиве. У пациентов старшей возрастной группы это лечение ис-

пользуется значительно реже, эффективность его оценена плохо. В регистре EBMT зафиксировано 463 АуТ у пациентов 60 лет и старше (311 больных в возрасте 60–64 лет, 139 — 65–69 лет, 13 — 70–74 года). Результаты сравнивались с полученными у пациентов более молодой возрастной группы. Смертность вне связи с рецидивом в течение 100 дней после трансплантации составила 4,4 vs 2,8 %, в течение 1 года — 8,7 vs 4,7 % и в течение 3 лет — 10,8 vs 6,5 % ($p = 0,002$). Риск рецидива был 38 и 32 % соответственно ($p = 0,006$), 3-летняя выживаемость без прогрессирования — 51 vs 62 % ($p < 0,001$) и общая выживаемость — 60 vs 70 % ($p < 0,001$). Таким образом, АуТ представляется методом лечения, который вполне может быть использован у некоторых больных DLBCL старшей возрастной группы.

Аллогенная трансплантация при DLBCL используется преимущественно