

Материалы конференции Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), 2008

Подготовлено канд. мед. наук К. Н. Мелковой

Принято в печать: 29 апреля 2008 г.

ОБЩИЙ ОБЗОР

С 30 марта по 2 апреля 2008 г во Флоренции (Италия) проходила очередная 34-я ежегодная конференция Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ — European Group for Blood and Marrow Transplantation). На сегодняшний день членами ЕВМТ являются 549 центров 59 стран. За последний год в ЕВМТ вступили 16 трансплантационных центров. Аккредитацию в ЕВМТ имеют 265 центров, в т. ч. 98 — для проведения аллогенной трансплантации костного мозга, 104 — аутологичной трансплантации, 97 — для заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

По словам президента конференции Alberto Bosi Riccardo, при составлении программы конференции считали необходимым сочетать обсуждение практических вопросов, которые специалистам, занимающимся трансплантацией ГСК, приходится решать ежедневно и освещать новые научные и клинические факты и события, с которыми пришлось столкнуться в последнее время.

На конференцию было представлено рекордное количество (1036!) рефератов и заявок на выступления. Все они были включены в программу 19 секционных заседаний и двух 90-минутных представлений материалов стендовых докладов.

Два пленарных заседания были посвящены проблемам, представления о которых, по мнению организаторов конференции, претерпевают наиболее быстрое развитие, влияя тем самым на изменения в клинической практике. В первую очередь это эволюция наших знаний о биологических аспектах развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), технологиях подбора доноров, профилактике и лечении острой и хронической РТПХ при трансплантациях различных видов и после разных режимов кондиционирования. Столь же важен факт превращения трансплантации ГСК пуповинной крови из экспериментальной терапии в жизненную реальность. В материалах конференции приведены данные по использованию трансплантата этого вида у нескольких сотен больных различными гемобластозами.

На конференции впервые широко обсуждались возможности использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией ГСК в качестве иммунотерапии при рассеянном склерозе, системной красной волчанке и др. Достаточно много работ было посвящено темам противoinфекционной терапии при трансплантациях, ранним и поздним побочным эффектам этого способа лечения.

При обсуждении (на отдельном рабочем заседании) результатов лечения злокачественных новообразо-

ваний, включая трансплантации ГСК, у подростков (в возрасте 14–19 лет) было отмечено, что результаты у подростков идентичны результатам лечения взрослых пациентов и статистически достоверно отличаются от «детских» протоколов. На будущее организация отдельных «подростковых» лечебных подразделений была признана целесообразной только из-за психологических и социальных возрастных особенностей данной когорты пациентов.

Впервые на отдельной сессии ЕВМТ обсуждалась необходимость подготовки европейских ЕВМТ-центров к ликвидации медицинских последствий возможных радиационных аварий, включая терроризм, по аналогии с принятыми в США схемами аварийного реагирования.

В отличие от предыдущей конференции материалы о трансплантациях при хронических лейкозах оказались относительно немногочисленными. Изменения представлений о роли трансплантации в программе лечения таких пациентов не отмечено.

В настоящем обзоре мы хотели бы остановиться более подробно на материалах конференции, посвященных дальнейшему изучению возможностей использования трансплантации ГСК при трех видах гемобластозов: острый лейкоз (ОЛ), множественная миелома (ММ) и лимфомы.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ

Рабочей группой ЕВМТ были представлены некоторые статистические данные о трансплантационной активности при ОЛ. Регистр ЕВМТ содержит информацию о 40 936 трансплантациях при ОЛ у взрослых, выполненных с 1994 по 2008 г.

При острых миелобластных лейкозах (ОМЛ) выполнено 24 578 трансплантаций, в т. ч. 35 % аутологичных, 43 % родственных от HLA-идентичных доноров, 14 % HLA-идентичных неродственных, 8 % не полностью HLA-совместимых доноров (в 3 %

случаев — гаплоидентичные, в 4 % — неродственные и в 1 % — ГСК пуповинной крови).

При острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) выполнено 10 932 трансплантации, в т. ч. 23 % аутологичных, 44 % HLA-идентичных родственных,

21 % HLA-идентичных неродственных, 12 % не полностью HLA-совместимых (в 4 % случаев — гаплоидентичные, в 6 % — неродственные и в 2 % — ГСК пуповинной крови).

При трансплантации от HLA-идентичного сиблинга в первой ремиссии ОЛ 5-летняя общая выживаемость составила 57 %, после аутологичной и HLA-идентичной неродственной трансплантации — 49 %.

Трансплантация аутологичных ГСК (АуТ) при ОМЛ была широко распространена для консолидации ремиссии с конца 1970-х годов. Регистр EBMT содержит информацию приблизительно о 10 000 таких трансплантаций.

В последние годы, судя по ежегодным отчетам членов EBMT, активность использования АуТ уменьшилась при параллельном увеличении применения в аналогичных клинических ситуациях аллогенной трансплантации (АлТ), в т. ч. после кондиционирования сниженной интенсивности (редуцированной интенсивности кондиционирование — РИК) и с использованием в качестве источника ГСК пуповинной крови (ПК). Возраст пациентов, у которых в настоящее время выполняется АуТ, постепенно повысился до 70 лет. Снизилось число пациентов, которым перед АуТ проводили тотальное терапевтическое облучение (ТТО), обладающее высоким антилейкемическим эффектом (до 15 % больных).

В качестве трансплантата все чаще используют гемопоэтические стволовые клетки периферической крови (СКПК), что приводит к увеличению частоты рецидивов лейкоза. Результаты многоцентрового исследования свидетельствуют, что вероятность развития рецидива после АуТ зависит не только от возраста больного (> 45 лет) и позднего (> 40 дней) достижения ремиссии, но и от вида трансплантата. При использовании СКПК и костного мозга (КМ) частота рецидивов составляет 51 vs 43 % ($p = 0,003$), уменьшается безрецидивная выживаемость (disease free survival — DFS) — 44 vs 50 % ($p = 0,04$), хотя смертность в связи с трансплантацией (transplantation related mortality — TRM) существенно не меняется (9 vs 12 %; $p = 0,1$). Те же тенденции просматриваются при анализе результатов АуТ у 2333 больных ОМЛ, представленных в регистре GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo).

Одно из последних ретроспективных исследований рабочей группы EBMT показывает важность не только вида трансплантата, но и сроков выпол-

нения АуТ. Так, 3-летняя DFS у пациентов, получивших в качестве трансплантата КМ, СКПК ранее 80 дней и СКПК позднее 80 дней от констатации ремиссии, составила 52, 46 и 36 % соответственно.

Вопрос о месте АуТ в программе лечения ОМЛ подробно рассматривался рабочей группой EBMT. В эру до высоких доз цитозара (HD ARA-C) консолидацию с АуТ, безусловно, считали целесообразной для всех категорий ОМЛ. При проведении АуТ в группе пациентов с inv(16) и t(8;21) отдаленные результаты оказались сходными с АлТ: 3-летняя DFS составила около 70 %. EBMT считает, что в настоящее время АуТ считается одним из возможных методов лечения следующих категорий: больные ОМЛ пожилого возраста, так называемые химиочувствительные больные ОМЛ (быстро достигшие ремиссии или имеющие t(8;21) и inv(16)), а также пациенты, которым показана неродственная АлТ, в т. ч. после РИК. Последнюю группу составляют пациенты, безусловно нуждающиеся в АлТ, но не имеющие совместимого родственного донора. У них АуТ, выполненная в период иногда очень длительного поиска неродственного донора, может помочь сохранить ремиссию до АлТ либо будет еще одним курсом консолидации ремиссии в случае, если неродственного донора найти не удастся. При этом подчеркивается, что больные из группы высокого риска должны получить только АлТ, если это выполнимо.

Проведение аутологичной трансплантации ГСК показано в качестве консолидации первой ремиссии ОМЛ у пациентов, индукционная химиотерапия у которых не включала HD ARA-C. В данной группе больных АуТ уменьшает частоту рецидивов и улучшает общую выживаемость.

Трансплантацию аллогенных ГСК при ОЛ до последнего времени не удавалось выполнять всем нуждающимся в этом лечении пациентам. Причины — либо отсутствие подходящего донора, либо прогнозируемая высокая TRM (вследствие токсичности режима подготовки и РТПХ) у больных пожилого возраста и имеющих сопутствующее заболевание.

В настоящее время **проблема поиска донора** не стоит столь остро в связи с улучшением технологий типирования. По мнению, представленному на конференции, можно подобрать альтернативного донора почти всем больным, не имеющим HLA-идентичного сиблинга, в т. ч. совместимого неродственного донора, гаплоидентичного

донора, либо трансплантировать ГСК пуповинной крови. Трансплантационные центры все шире изучают ПК в связи с наличием у этого вида трансплантата определенных преимуществ (быстрая доступность, легкость получения без вреда матери и новорожденному, малый риск РТПХ). Некоторую проблему представляет малое количество клеток в таком трансплантате, обуславливающее сложность применения у детей старшего возраста и взрослых. Для ее решения предлагают использовать два трансплантата («Double UCB»). Предварительные результаты таких трансплантаций после миелоаблативного кондиционирования (МАК) и РИК показывают безопасность, высокую частоту восстановления гемопоэза и хорошие отдаленные результаты по сравнению с трансплантацией одного трансплантата ПК.

Результаты сравнения трансплантаций неродственного КМ и ПК у 965 больных миелодисплазиями и ОМЛ представили японские исследователи. После трансплантации ПК пациенты имели более медленное восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов периферической крови. Частота острой и хронической РТПХ существенно не различалась. При трансплантации КМ (по сравнению с ПК) отмечены более низкая частота TRM (25 vs 38 % в течение 1 года; $p < 0,01$) и рецидива (15 vs 26 % в течение 3 лет; $p < 0,01$), более высокая 3-летняя DFS (57 vs 29 %; $p < 0,01$).

Интересно, что в группе больных, получивших режимы кондиционирования, содержащие тотальное терапевтическое облучение (ТТО-содержащие) (> 8 Гр), кондиционирование и циклоsporин (или tacrolimus) в сочетании с метотрексатом для профилактики РТПХ, не наблюдалось статистически достоверных различий после трансплантации КМ и ПК по уровню TRM в первый год (25 vs 23 %; $p = 0,64$) и 3-летней DFS (57 vs 51 %; $p = 0,16$), хотя частота рецидива оставалась более низкой после трансплантации КМ (16 vs 21 % за 3 года; $p = 0,017$). Авторами делается заключение, что трансплантация ПК может быть безопасна и эффективна при адекватно подобранном плане лечения.

Для решения задачи снижения TRM вследствие токсичности режима подготовки к АлТ и РТПХ было предложено **использование РИК**. К настоящему моменту накопился уже достаточно большой опыт такого лечения, некоторые результаты сравнительного исследования РИК и МАК были представлены на конференции.

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 ЕВМТ 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 ЕВМТ 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-