

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 моложе 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 неприживление 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

течение 5 дней. Продолжительность поддерживающей терапии составляет 2 года с момента достижения ремиссии. Больные с Ph-позитивным ОЛЛ получают полностью транс-ретиноевую кислоту (АТРА) + интерферон + иматиниб. При ОМЛ поддерживающая терапия проводится в течение 1 года после аутоТКМ и включает ежемесячные курсы АТРА в дозе 45 мг/м² в течение 5 дней и интерферон-α в дозе 3 млн единиц 3 раза в неделю. Всего поддерживающую терапию получило 29 пациентов с острым лейкозом после аутоТКМ.

Из 15 аутоТКМ, выполненных при ОЛЛ, поддерживающую терапию получило 9 пациентов. Общая выживаемость больных с поддерживающей

терапией ($n = 9$) оказалась выше по сравнению со всей группой аутоТКМ при ОЛЛ ($n = 15$) — 78 vs 55 %.

Можно отметить следующее:

- Результаты аутоТКМ выше, чем при проведении одной полихимиотерапии. Это позволяет заключить, что при отсутствии у больных генотипически идентичных доноров аутоТКМ может быть альтернативным методом, способствующим достижению длительной безрецидивной выживаемости на уровне примерно 50 %–55 %.
- Хотя результаты аутоТКМ, выполненной в первой ремиссии, лучше, чем во второй полной ремиссии (статистически незначи-

мо), аутоТКМ можно проводить и во второй ремиссии. Основным требованием при этом служит полнота второй ремиссии. Вопрос о показаниях к выполнению аутоТКМ в каждом конкретном случае решается индивидуально. В первой ремиссии проведение аутоТКМ, несомненно, показано больным ОЛЛ группы высокого риска по варианту заболевания, ответу на терапию индукции, наличию других признаков неблагоприятного прогноза.

- Применение иммуномодулирующей терапии после аутоТКМ — перспективный подход, направленный на улучшение выживаемости больных ОЛЛ.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

Канд. мед. наук В.Н. Вавилов

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — злокачественное заболевание, субстратом которого служат гемопоэтические стволовые клетки, утратившие в той или иной мере способность к дифференцировке и характеризующиеся способностью к неограниченному размножению и подавлению нормального гемопоэза.

ОМЛ — относительно редкая злокачественная опухоль, встречающаяся с частотой 1,4:100 000 у пациентов в возрасте до 65 лет и 13,4:100 000 у лиц старше 65 лет. Течение ОМЛ при отсутствии адекватной терапии фатально в 100 % случаев. Смерть пациента наступает от проявлений опухолевой интоксикации, инфекционных или геморрагических осложнений.

Единственной эффективной стартовой терапией ОМЛ в настоящее время служит проведение цитостатической полихимиотерапии, носящей программный характер и включающей этапы индукции, консолидации и поддержания ремиссии. Несмотря на достигнутые в последние 25 лет успехи в области гематологии, в т. ч. в лечении острых лейкозов, стандартом лечения ОМЛ продолжает оставаться комбинация антрациклиновых антибиотиков и цитозина-арабинозида. Многочисленные исследования других препаратов, проводимые на протяжении последних лет, не позволили достичь большей эф-

фективности индукционной терапии. В то же время дозировка препаратов остается темой для обсуждения.

Ответ на индукционную терапию в виде достижения первой полной гематологической ремиссии отмечается у 70–80 % больных, при этом 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, составляет 40–45 %. Таким образом, наиболее актуальным вопросом в терапии ОМЛ у взрослых является выбор тактики лечения пациентов, находящихся в первой ремиссии. Этот выбор в значительной степени определяется группой риска, к которой пациент может быть отнесен не только на основании данных цитологического, цитохимического и иммунологического (FAB-классификация) исследований, но и цитогенетического и молекулярно-биологического исследований.

До последнего времени наиболее распространенным подходом к постремиссионной терапии взрослых пациентов с ОМЛ стандартной и промежуточной групп риска оставалась полихимиотерапия. Что касается пациентов из группы высокого риска, большинство авторов склонялись к необходимости проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в первой ремиссии при наличии полностью HLA-совместимого родственного донора. Целесообразность проведения



ТГСК от неродственного донора на этой стадии обсуждалась с учетом теоретически возможного достижения длительной ремиссии на фоне стандартной противоопухолевой химиотерапии, использования новых методов лечения, высокодозной полихимиотерапии рецидива. Последующая ТГСК рассматривается во второй ремиссии заболевания с учетом высокого риска осложнений в посттрансплантационный период у пациентов старшего возраста и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

На основании результатов проспективных исследований и данных метаанализа в настоящее время большинство специалистов склоняются к тактике ранней интенсификации лечения ОМЛ с помощью аллоТГСК как от родственного, так и неродственного донора.

В Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

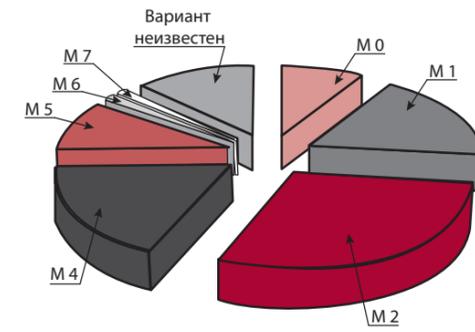


Рис. 1. Распределение пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от варианта заболевания (FAB-классификация)

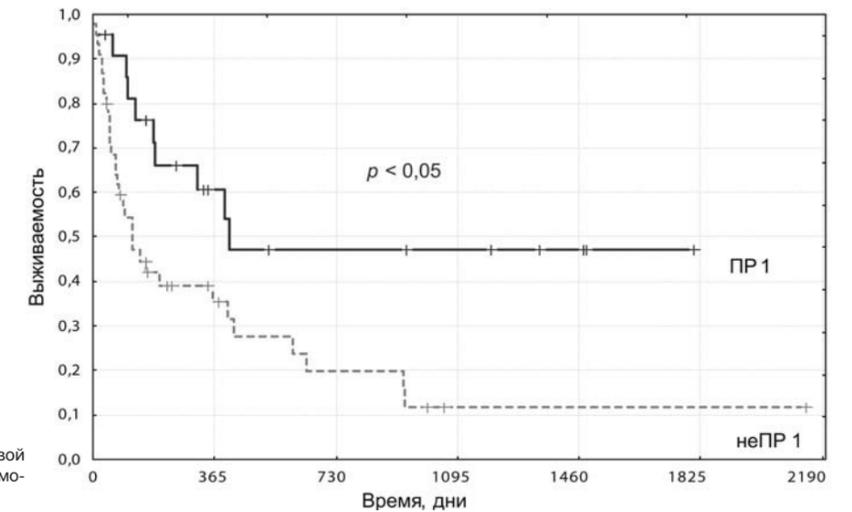


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в первой полной ремиссии (ПР1) в сравнении с выживаемостью в не первой полной ремиссии (неПР1)

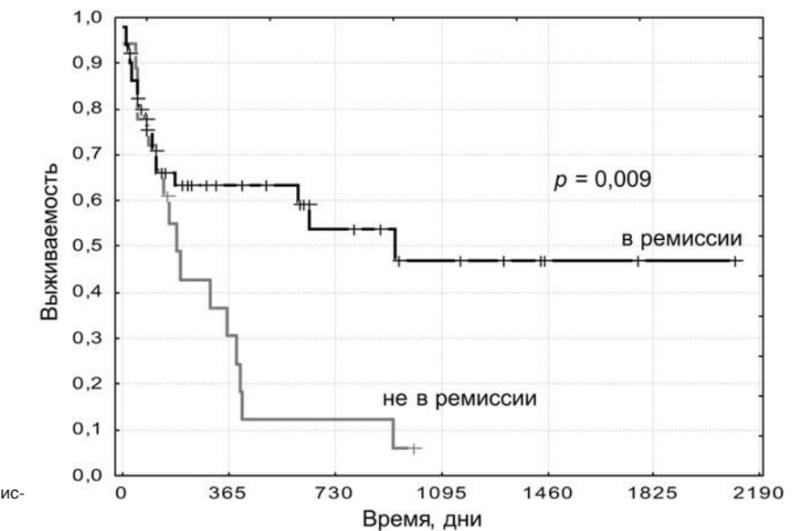


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов вне ремиссии в сравнении с выживаемостью в ремиссии

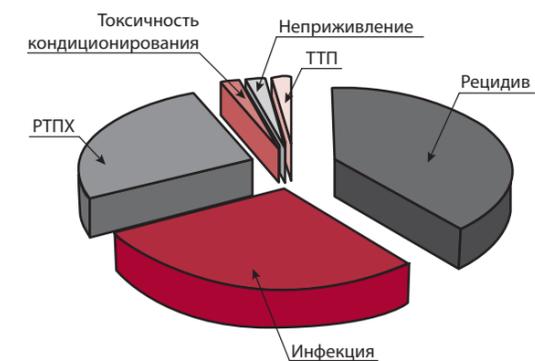


Рис. 4. Причины летальности пациентов с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.