

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Канд. мед. наук Е.В. Семенова

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самое частое онкологическое заболевание у детей и подростков до 18 лет. В структуре педиатрической онкологической заболеваемости его доля составляет 25 %. В России более чем у 800 детей ежегодно диагностируется ОЛЛ. Разработка программной химиотерапии в Европе и США позволяет рассчитывать на полное излечение у многих пациентов, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 77–92 %.

Несмотря на высокую эффективность химиотерапии у детей, результаты лечения пациентов из группы высокого риска остаются неудовлетворительными (5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 31–40 %). «Недолеченность» пациентов этой группы значительно увеличивает количество рецидивов заболевания. Возможности дальнейшей интенсификации химиотерапии практически исчерпаны, увеличение интенсивности лечения ведет к развитию тяжелых токсических осложнений, не приводя к уменьшению вероятности развития рецидива. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), будучи двухкомпонентной терапией (комбинация цитостатического и иммунологического эффектов), может существенно повысить эффективность лечения этих детей. Несмотря на явные преимущества, группа высокого риска ОЛЛ остается в сложной зоне для принятия решения о проведении ТГСК ввиду постоянно меняющихся факторов прогноза, развития связанных с трансплантацией осложнений. В связи с этим нерешенным остается ряд вопросов: выбор оптимального режима предтрансплантационной подготовки пациента (режима кондиционирования), источника гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, периферические стволовые клетки крови), сроки проведения аллоТГСК, обоснованность и характер посттрансплантационной профилактики рецидива и превентивной иммуно- и таргетной терапии.

Современные тенденции в детской онкогематологии направлены на снижение токсичности лечения, уменьшение развития ранних и поздних осложнений, определяющих качество

жизни. Миелоаблятивные режимы кондиционирования с тотальным облучением тела (ТОТ) до последнего времени считались традиционными для подготовки пациентов с ОЛЛ. Однако осложнения, обусловленные применением ТОТ, вызывают необратимые изменения внутренних органов (глаз, эндокринной и костно-суставной систем), развитие вторичных опухолей и др., особенно у пациентов младшего возраста. При одинаковой эффективности режимов кондиционирования с ТОТ и цитостатических режимов у детей и подростков с ОЛЛ вторые, вероятно, имеют меньшую отдаленную токсичность, однако наличие сопоставимой эффективности требует подтверждения в рандомизированном исследовании.

В ходе наблюдений установлено, что терапевтический эффект аллоТГСК основан не только на возможности использования высоких доз цитостатиков, но и на иммуно-опосредованном воздействии иммунокомпетентных клеток аллогенного трансплантата, т. е. реакции «трансплантат против лейкоза». Хорошим плацдармом для осуществления этой реакции служат режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. Для подтверждения этого эффекта представлено достаточное количество клинических и экспериментальных данных, в т. ч. и по использованию инфузии донорских лимфоцитов в лечении посттрансплантационных рецидивов. При ОЛЛ иммунный противолейкозный эффект менее выражен, чем при хроническом миелолейкозе или остром миелоидном лейкозе. При ОЛЛ этот эффект установлен, но требует, вероятно, применения препаратов, его усиливающих. Таким образом, необходимо искать новые подходы в реализации реакции «трансплантат против лейкоза», возможно, за счет комбинированного действия иммуноадаптивной терапии, химио- и таргетной терапии.

Остается нерешенной проблема терапии рефрактерных форм ОЛЛ. В среднем около 200 детей в год в нашей стране попадают в эту прогностически неблагоприятную группу.



С появлением новых препаратов (неларабин, клофарабин) расширился терапевтический арсенал средств, увеличивающих вероятность достижения ремиссии у больных ОЛЛ. аллоТГСК — основной метод лечения для пациентов с рефрактерными формами ОЛЛ. Схемы терапии, содержащие аналоги пуриновых оснований, показали хорошую эффективность в подготовке детей и подростков с ОЛЛ с рецидивами и резистентным течением к трансплантации. Однако не у всех пациентов имеется НЛА-совместимый донор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В ряде исследований показана эффективность аллоТГСК с использованием альтернативных источников ГСК (пуповинная кровь, гаплоидентичные ГСК).

Наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) служит фактором прогноза рецидива у больных ОЛЛ. Почти во всех программах химиотерапии МОБ определяется на 4–6-й неделе индукции ремиссии с целью стратификации и своевременного определения интенсификации лечения и необходимости проведения аллоТГСК. Кроме того, МОБ может быть прогностическим фактором и для определения посттрансплантационной тактики ведения детей и подростков с ОЛЛ для улучшения безрецидивной выживаемости.

Первая аллогенная трансплантация у ребенка в России была выполнена под руководством проф. Б.В. Афанасьева в 1991 г. У одного из первых пациентов на момент аллоТГСК был третий комбинированный (костномозговой и нейролейкоз) рецидив Rh-положительного острого лейкоза. После трансплантации была достигнута ремиссия заболевания, которая длится по настоящий момент.

С 1991 по 2010 г. клинике было выполнено более 1000 аллоТГСК, из них 50 % у детей и подростков в возрасте до 21 года. В структуре аллоТГСК основную долю (44 %) составили пациенты с ОЛЛ. На момент трансплантации в ремиссии (первой или второй) находилось 59 % детей и подростков.

9-летняя общая выживаемость пациентов статистически значительно зависела от стадии заболевания на момент выполнения аллоТГСК (рис. 1): в первой ремиссии — 91 %, во второй — 42 %, при других стадиях ОЛЛ — 10 % ($p = 0,0001$).

Кроме того, общая выживаемость зависела от возраста пациентов. При любой стадии на момент аллоТГСК общая выживаемость была выше у детей в возрасте 1–17 лет (42 %) по сравнению с подростками в 18–21 год (11 %) ($p = 0,0001$) (рис. 2). У детей в ремиссии это преимущество сохранялось (рис. 3): 65 vs 27 % у подростков ($p = 0,0001$).

Несмотря на эффективность аллоТГСК при лечении прогностически неблагоприятных форм ОЛЛ, посттрансплантационные рецидивы остаются актуальной проблемой. Для их терапии в клинике использовались различные схемы: химиотерапия, инфузии донорских лимфоцитов в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией. Получены обнадеживающие результаты в достижении повторных ремиссий у больных ОЛЛ при использовании инфузии донорских лимфоцитов и химиотерапии. Полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 50 % пациентов, в то же время при использовании только инфузии донорских лимфоцитов или только химиотерапии — у 14 и 7 % больных соответственно.

Таким образом, несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в терапии ОЛЛ у детей и подростков, результаты лечения прогностически неблагоприятных форм ОЛЛ остаются неудовлетворительными. Для таких пациентов аллоТГСК — необходимый компонент терапии, т. к. увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Оптимальным сроком для проведения аллоТГСК считается ремиссия заболевания (первая ремиссия для группы высокого риска), поэтому необходимо проводить типирование у всех больных ОЛЛ высокого риска и членов семьи при постановке

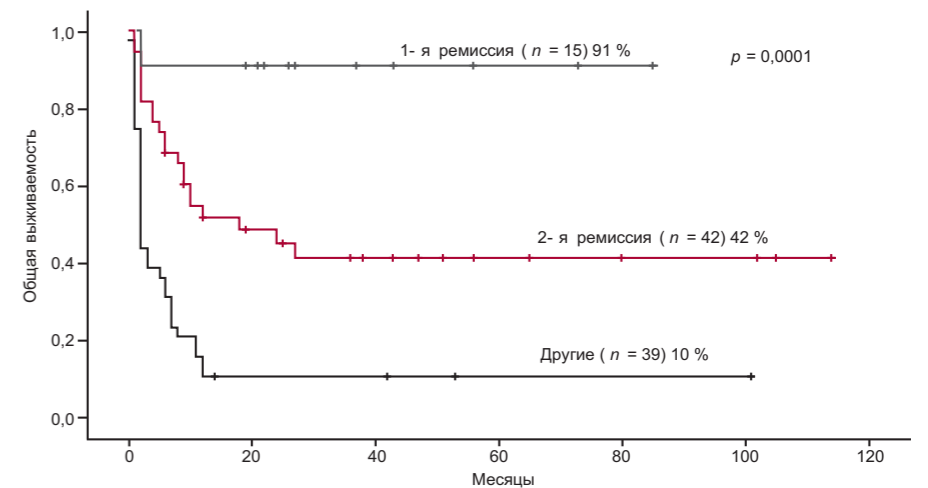


Рис. 1. Общая 9-летняя выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллоТГСК в зависимости от стадии заболевания

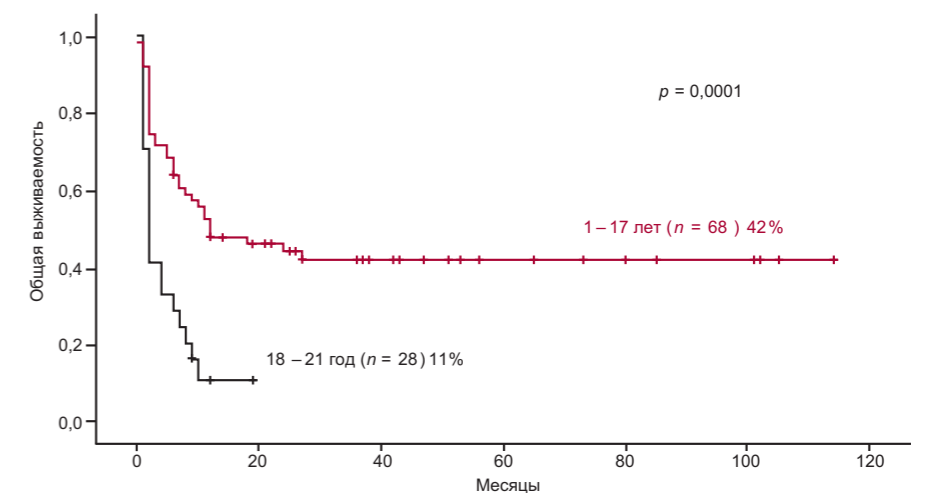


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом (все стадии) после аллоТГСК в зависимости от возраста (дети vs подростки)

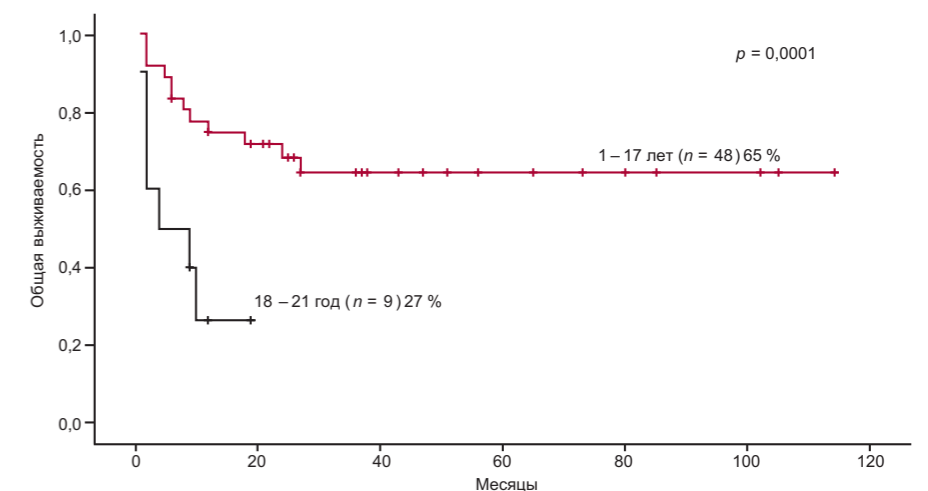


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом (в первой, второй ремиссии) после аллоТГСК в зависимости от возраста (дети vs подростки)

диагноза для уменьшения времени иммуносупрессии, превентивное (профилактическое) введение донорских лимфоцитов, использование цитостатиков, ингибиторов тирозинкиназ, моноклональных антител и других следующие варианты: ранняя отмена

иммуносупрессии, превентивное (профилактическое) введение донорских лимфоцитов, использование цитостатиков, ингибиторов тирозинкиназ, моноклональных антител и других препаратов таргетной терапии.